



Newsletter numero 259 del 15.07.2019

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

- Efficacia e sicurezza degli anticoagulanti orali inibitori diretti del fattore Xa rispetto al warfarin in pazienti con obesità rilevante (BMI>39 kg/m²): analisi retrospettiva in un singolo centro
- Esposizione ai farmaci anticolinergici e rischio di demenza: studio caso controllo
- Efficacia e sicurezza dei biologici nel trattamento delle MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali) in pediatria: real-world data da un network siciliano
- Efficacia nel mondo reale di natalizumab e fingolimod nella sclerosi multipla recidivante-remittente: risultati da uno studio multicentrico italiano

Efficacia e sicurezza degli anticoagulanti orali inibitori diretti del fattore Xa rispetto al warfarin in pazienti con obesità rilevante (BMI>39 kg/m²): analisi retrospettiva in un singolo centro*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Dal momento che il numero dei pazienti con obesità rilevante (indice di massa corporea - BMI>39 kg/m²) è piccolo negli studi che hanno valutato gli anticoagulanti orali diretti in pazienti con tromboembolismo venoso e fibrillazione atriale non-valvolare, la loro efficacia e sicurezza in questa popolazione non è chiara.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare se apixaban e rivaroxaban sono efficaci e sicuri tanto quanto il warfarin nei pazienti obesi con BMI>39 kg/m².

Lo studio è consistito in un'analisi retrospettiva basata sulle cartelle cliniche su tutti i pazienti adulti con BMI>39 kg/m² visitati e trattati con apixaban, rivaroxaban o warfarin per fibrillazione atriale o tromboembolismo venoso nel Centro medico Montefiore del Bronx (NY, USA). Il periodo considerato è stato quello dal 1° marzo 2013 al 1° marzo 2017.

Sono stati esclusi i pazienti sia con fibrillazione atriale che con tromboembolismo venoso, così come sono stati esclusi anche i pazienti con altre indicazioni per l'utilizzo di anticoagulanti. Sono stati anche esclusi i pazienti dai quali non è stato possibile avere conferma che abbiano assunto effettivamente il farmaco e quelli che non sono stati seguiti dopo la prescrizione.

I dati sono stati ottenuti tramite un software proprietario presente nel centro. In particolare, sono state ottenute informazioni rispetto ai dati demografici, clinici, amministrativi. La data nella quale il paziente ha assunto per la prima volta l'anticoagulante è stata assunta essere quella della prescrizione. Dalle cartelle cliniche sono state ottenute informazioni sulle caratteristiche demografiche e sull'outcome del tromboembolismo venoso e dello stroke ischemico, il periodo intercorso fino al primo sanguinamento, la sospensione del trattamento, la morte o il termine dello studio (fissato al 30 giugno 2017). Sono stati annotati anche il BMI, l'indice di comorbidità di Charlson e il punteggio CHA₂DS₂-VASc (che valuta la presenza di insufficienza cardiaca, ipertensione, età, diabete, stroke o attacco ischemico transiente e malattia vascolare). Per i pazienti trattati con warfarin è stato anche annotato l'INR (International Normalized Ratio) del paziente il giorno dell'evento trombotico o del sanguinamento o, se non disponibile, l'INR del giorno precedente. Se l'INR risultava essere maggiore di 20, è stato registrato come maggiore di 20 (senza un valore specifico). Il sanguinamento è stato annotato solo se considerato come sanguinamento maggiore o non-maggiore ma clinicamente rilevante, come precedentemente definito. Tromboembolismo e stroke sono stati confermati con indagini strumentali.

Gli autori hanno identificato 2699 pazienti in possesso dei criteri d'inclusione. Dopo aver applicato i criteri d'esclusione, sono risultati arruolabili 795 pazienti (150 trattati con apixaban, 326 con rivaroxaban e 319 con warfarin). Il BMI dei pazienti variava da 40 a 88 kg/m². 366 pazienti erano trattati a causa di tromboembolismo venoso e 429 a causa di fibrillazione atriale. Il BMI, l'età, la razza e la durata del follow-up è risultata simile nei 3 gruppi. I pazienti con tromboembolismo trattati con i diversi farmaci erano tra loro diversi per età e punteggio Charlson. Infatti, i pazienti trattati con warfarin erano più vecchi di quelli trattati con rivaroxaban, e i pazienti trattati con apixaban avevano punteggio Charlson più basso rispetto agli altri 2 gruppi di pazienti. I pazienti con fibrillazione atriale trattati con i diversi farmaci erano diversi tra di loro per età, punteggio CHA₂DS₂-VASc e punteggio Charlson. In particolare, i pazienti trattati con rivaroxaban erano più giovani di quelli trattati con gli altri 2 farmaci e i pazienti trattati con warfarin avevano punteggio Charlson e punteggio CHA₂DS₂-VASc più alto rispetto agli altri 2 gruppi di pazienti.

Nel gruppo affetto da tromboembolismo venoso, l'incidenza di ricorrenza del tromboembolismo è stata bassa e simile nei 3 gruppi di trattamento. In particolare, si sono osservati 1/47 casi [2,1%, 95% CI 0,0-6,3] nei pazienti trattati con apixaban, 3/152 (2,0%, 0,0-4,2) nei pazienti trattati con rivaroxaban e 2/167 (1,2%, 0,0-2,9) nei pazienti trattati con warfarin (p=0,74). L'incidenza di sanguinamento maggiore nel gruppo affetto da tromboembolismo venoso è stata simile nei 3 gruppi di trattamento. In particolare, si sono osservati 1/47 casi [2,1%, 95% CI 0,0-6,3] nei pazienti trattati con apixaban, 2/152 (1,3%, 0,0-3,1) nei pazienti trattati con rivaroxaban e 4/167 (2,4%, 0,1-4,7) nei pazienti trattati con warfarin (p=0,77). Anche

l'incidenza combinata di sanguinamento maggiore o non-maggiore ma clinicamente rilevante nel gruppo di pazienti affetti da tromboembolismo venoso è stata simile nei 3 gruppi di trattamento.

Anche nel gruppo dei 429 pazienti affetti da fibrillazione atriale, l'incidenza di stroke è stata bassa e simile nei 3 gruppi di trattamento. In particolare, si sono osservati 1/103 casi [1,0%, 95% CI 0,0–2,9] nei pazienti trattati con apixaban, 4/174 (2,3%, 0,1–4,5) nei pazienti trattati con rivaroxaban e 2/152 (1,3%, 0,0–3,1) nei pazienti trattati con warfarin ($p=0,71$). L'incidenza di sanguinamento maggiore nel gruppo affetto da fibrillazione atriale non è risultata significativamente diversa nei 3 gruppi di trattamento ($p=0,063$). In particolare, si sono osservati 3/103 casi [2,9%, 95% CI 0,0–6,2] nei pazienti trattati con apixaban, 5/174 (2,9%, 0,4–5,4) nei pazienti trattati con rivaroxaban e 12/152 (7,9%, 3,6–12,2) nei pazienti trattati con warfarin. Anche l'incidenza combinata di sanguinamento maggiore e non-maggiore ma clinicamente rilevante nel gruppo affetto da fibrillazione atriale è stata simile nei 3 gruppi di trattamento ($p=0,16$).

Il log-rank test ha dimostrato che il tempo trascorso tra la prescrizione del farmaco e il sanguinamento maggiore era diverso nei 3 gruppi di pazienti ($p=0,035$). In particolare, questo tempo è risultato maggiore nel gruppo trattato con rivaroxaban rispetto a quello trattato con warfarin ($p=0,025$). Infatti, la regressione Cox dimostra che i pazienti trattati con rivaroxaban hanno un rischio inferiore di sanguinamento rispetto ai pazienti trattati con warfarin ($HR=0,32$, 95% CI 0,11–0,91; $p=0,032$). D'altra parte, la significatività viene persa aggiustando per età, indice di comorbidità di Charlson e punteggio CHA_2DS_2-VASc ($p=0,093$). Il tempo mediano tra la prescrizione e il sanguinamento maggiore o il termine dello studio è risultato uguale a 331, 409 e 276 giorni per il gruppo di pazienti trattati, rispettivamente, con apixaban, rivaroxaban e warfarin.

Gli autori hanno poi comparato gli effetti osservati nel gruppo trattato con warfarin con gli effetti nei gruppi trattati con apixaban e rivaroxaban, considerati insieme. Anche in questa comparazione, warfarin e anticoagulanti orali diretti sono risultati simili per molti effetti. D'altra parte, è stata osservata una minor incidenza degli episodi di sanguinamento maggiore nei pazienti con fibrillazione atriale nel gruppo apixaban+rivaroxaban rispetto al gruppo warfarin (8/277, [3%, 95% CI 0,9–4,9] vs 12/152 [8%, 3,6–12,2]; OR 0,35, 95% CI 0,14–0,87, $p=0,024$) ma anche in questo caso la differenza è stata persa quando il dato è stato corretto per età e altri parametri. Nei pazienti con fibrillazione atriale, l'analisi relativa al tempo trascorso tra l'evento avverso (sanguinamento maggiore o minore) e la somministrazione del farmaco ha dimostrato un minor rischio nel gruppo apixaban+rivaroxaban rispetto al gruppo warfarin.

Un limite dello studio è la sua natura retrospettiva che, quindi, non ha comportato la randomizzazione dei pazienti. Per compensare il bias nella scelta degli anticoagulanti da parte del medico curante, gli autori hanno aggiustato i dati con età, indice di comorbidità di Charlson e punteggio CHA_2DS_2-VASc . Gli stessi autori commentano che anche dopo l'aggiustamento è possibile la permanenza di altri confondenti e un rischio di aggiustamento eccessivo. La dimensione del campione e il piccolo numero di eventi clinici osservati non hanno permesso aggiustamenti ulteriori.

Inoltre, la popolazione del Bronx è in qualche modo unica per l'alta percentuale di Afro-americani e Ispanici e quindi potrebbe non essere rappresentativa di altre popolazioni. Lo studio non ha considerato dati su fattori di rischio per trombosi che potrebbero essere importanti come la presenza di tumori e anamnesi relativa ad interventi di chirurgia bariatrica. Un altro limite dello studio è non poter disporre di dati relativi al numero di giorni nei quali il warfarin è rimasto nel range terapeutico, né delle concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti orali diretti, né dell'aderenza dei pazienti alla terapia. D'altronde queste sono le condizioni tipiche della terapia prescritta alla popolazione.

Un potenziale vantaggio dello studio è l'aver considerato solo i pazienti con $BMI>39$ e non, come in altri studi, $BMI>30$. Quest'ultimo BMI rischia di over-rappresentare i pazienti con forme lievi di obesità.

Lo studio dimostra che gli anticoagulanti orali diretti e il warfarin hanno la stessa efficacia e la stessa sicurezza nei pazienti con obesità rilevante con fibrillazione atriale o tromboembolismo venoso.

Conflitti di interesse: Il primo e l'ultimo autore hanno ricevuto denaro da alcune case farmaceutiche per ricerche o consulenze. Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

Parole chiave: anticoagulanti orali diretti, warfarin, obesità

Riferimenti bibliografici

Kushnir M et al. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data. *Lancet Haematol.* (2019) Jul;6(7):e359-e365. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30086-9.

Esposizione ai farmaci anticolinergici e rischio di demenza: studio caso controllo

A cura del Prof Luca Gallelli

Studi epidemiologici hanno documentato che nel 2015 circa 47 milioni di persone in tutto il mondo soffrivano di demenza, mentre negli Stati Uniti circa 5,7 milioni di persone hanno demenza di Alzheimer.

Tra i fattori di rischio modificabili, ipertensione, ipoacusia, depressione, diabete e fumo, rappresentano circa il 35% di casi di demenza. I farmaci anticolinergici utilizzati come antistaminici, antidepressivi e farmaci attivi sul tratto gastrointestinale e sui disturbi della vescica rappresentano un fattore di rischio modificabile. Tali farmaci possono associarsi allo sviluppo di confusione e perdita di memoria negli anziani, ma non vi sono dati correlati all'effetto a lungo termine sul rischio di demenza.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'associazione tra uso cronico di farmaci anticolinergici e rischio di demenza nella popolazione inglese.

È stata effettuato uno studio caso-controllo nested all'interno di una coorte di pazienti inglesi registrati nel Database QResearch (versione 41). Il QResearch è un database di ricerca anonimo che comprende 30 milioni di individui in oltre 1500 medici di medicina generali che includono dati registrati in modo prospettico durante la routinaria assistenza sanitaria. I dati includono dati demografici, anamnesi, diagnosi mediche, prescrizioni, rinvii, risultati di laboratorio e valori clinici.

La coorte di base comprendeva pazienti di età uguale o superiore a 55 anni arruolati durante il periodo di studio (1 gennaio 2004 - 31 gennaio 2016) e senza diagnosi di demenza all'entrata dello studio, definita come l'ultima data di inizio dello studio (1 gennaio 2004).

I pazienti inclusi nel gruppo dei casi sono stati quelli con:

- diagnosi di demenza durante il follow-up
- prescrizioni di inibitori delle acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina, memantina e rivastigmina) ma senza una diagnosi registrata di demenza.

Sono stati esclusi allo studio i pazienti con codici diagnostici per sottotipi specifici di demenza associati a malattia di Huntington, morbo di Parkinson, malattia di Creutzfeldt-Jakob o di immunodeficienza umana virus (HIV).

Pazienti nel gruppo caso e nel gruppo controllo, che hanno le stesse caratteristiche del caso a meno della malattia, sono stati inclusi solo in presenza di trattamento per almeno 11 anni con i farmaci anticolinergici.

Nel periodo in esame sono stati arruolati 284.343 pazienti, di cui 179.365 (63,1%) erano donne e l'età media (SD) dell'intera popolazione era 82,2 anni. Il 56,6% dei pazienti inclusi nel gruppo caso (33253) e il 51% dei controlli (115096) ha assunto almeno 1 farmaco anticolinergico con una mediana di 6 prescrizioni di anticolinergici nel gruppo caso e 4 nel gruppo controllo. I farmaci anticolinergici maggiormente prescritti (27,1% dei pazienti casi, 23,3% dei controlli) erano farmaci antivertigine / farmaci antiemetici (23,8% dei pazienti casi,

21,7% dei controlli) e farmaci antimuscarinici della vescica (11,7% dei casi clinici, 8,3% dei controlli).

L'Odds Ratio aggiustato per la demenza è aumentato da 1,06 (95% IC, 1,03-1,09) nella categoria a più bassa esposizione anticolinergica a 1,49 (IC 95%,1,44-1,54) nella categoria a più elevata esposizione, rispetto ai pazienti non esposti a farmaci anticolinergici. Sono stati documentati aumenti significativi nel rischio di demenza nei pazienti con uso di antidepressivi anticolinergici (OR, 1,29, IC 95%,1,24-1,34), farmaci antiparkinsoniani (OR, 1,52, IC 95%, 1,16-2,00), antipsicotici (AOR, 1,70; 95% CI, 1,53-1,90), farmaci antimuscarinici della vescica (AOR, 1,65, IC 95%, 1,56-1,75) e antiepilettici (OR, 1,39, IC 95%, 1,22-1,57). I risultati erano simili quando le esposizioni sono state limitate a finestre di esposizione da 3 a 13 anni (AOR, 1,46, IC 95%, 1,41-1,52) e da 5 a 20 anni (AOR, 1,44, IC 95%, 1,32-1,57). Le associazioni erano maggiori nei casi diagnosticati prima dell'età di 80 anni.

In conclusione, questo studio suggerisce che i farmaci anticolinergici dovrebbero essere utilizzati con cautela nei soggetti con età maggiore di 55 anni.

Parole chiave: anticolinergici, demenza, effetti collaterali

Conflitto di interessi:

Lo studio è stato supportato finanziato dall'Istituto nazionale per la ricerca sanitaria (NIHR) (numero del progetto 265). Ulteriori finanziamenti sono stati forniti dalla Facoltà di Medicina dell'Università di Nottingham.

Riferimenti bibliografici

Coupland et al., Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia A Nested Case-Control Study. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0677

Efficacia e sicurezza dei biologici nel trattamento delle MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali) in pediatria: real-world data da un network siciliano

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La gestione delle MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali) nei bambini, quali morbo di Crohn (MC) e colite ulcerosa (CU), complicata soprattutto per i pazienti più piccoli, prevede l'utilizzo di biologici nei casi di malattia in fase attiva, di grado severo e refrattaria ad altri trattamenti e con sintomatologia extra intestinale, inclusa l'artropatia assiale e periferica. I biologici disponibili, infliximab e adalimumab, sono stati approvati sulla base di risultati incoraggianti di alcuni studi clinici effettuati in pediatria. In particolare per infliximab, lo studio REACH ha dimostrato una remissione clinica della patologia a 10 settimane nel 59% dei 112 bambini con MC in fase attiva di grado moderato-severo a fronte di un 3% di comparsa di eventi avversi da infusione; Nobile et al. hanno dimostrato una cicatrizzazione della mucosa e una risposta endoscopica rispettivamente nel 22% e nel 44% dei bambini trattati, senza comparsa di eventi avversi significativi; nello studio di Hyams et al. il 73% (44/60) dei bambini con CU refrattaria trattati con infliximab 5mg/kg all'inizio dello studio, alla seconda e alla sesta settimana, hanno ottenuto una risposta clinica dopo 8 settimane. Relativamente ad adalimumab, lo studio IMAGE 2 ha dimostrato una remissione della sintomatologia nel MC e una risposta clinica a 240 settimane, del 41% e del 48%, rispettivamente, mentre lo studio EPIMAD, oltre agli effetti positivi, ha messo in evidenza anche una frequenza del 40% di eventi avversi, non gravi.

Mancano ancora evidenze su altri biologici, certolizumab, natalizumab, vedolizumab e golimumab a causa dei limiti della sperimentazione clinica in pediatria.

Obiettivo del presente studio di coorte su web-based data è determinare il profilo di efficacia e di sicurezza dei biologici nel trattamento delle MICI in pediatria, tramite valutazione della remissione della patologia, del miglioramento del quadro clinico e della comparsa di eventi avversi.

Lo studio ha valutato in maniera retrospettiva i dati raccolti nel registro della rete MICI-Sicilia relativi a pazienti di età non superiore a 18 anni, con diagnosi di MICI e naïve per biologici nel periodo Gennaio 2013-Dicembre 2017. La creazione del registro è nata dalla necessità di monitorare in maniera prospettica tutti i bambini con MICI, diagnosticata tramite criteri standard clinici, endoscopici, istologici e radiologici, che hanno iniziato un trattamento con biologici presso tre reparti di gastroenterologia pediatrica della Regione Sicilia, popolata da 5 milioni di abitanti, circa il 10% dell'intera nazione. I dati demografici, clinici e farmacologici, sono stati registrati online da un pediatra gastroenterologo in ciascun centro alla prima infusione del biologico e, quindi, ogni 8-12 settimane in base alla visita medica programmata. Sono state pianificate altre visite o telefonate per valutare sintomatologia e risposta clinica al trattamento.

Gli outcome di efficacia sono stati determinati alle settimane 26, 52, 104: la "remissione della patologia" è stata definita dal punteggio Pediatric Crohn Disease Activity (PCDAI) <10 per il MC e dal punteggio Pediatric Colitis Ulcerative Activity (PUCAI) <10 per la UC senza uso concomitante di corticosteroidi; la "risposta clinica" è stata definita come una diminuzione del rapporto PCDAI/PUCAI ≥ 10 in pazienti con MB/CU rispetto al basale; è stato, quindi, valutato l'outcome composito, che includeva entrambi gli endpoint, definito come "miglioramento del quadro clinico".

Le analisi sono state stratificate in diverse categorie in base all'età (7-17 anni, ≤ 6 anni), al fenotipo di MICI [morbo di Crohn (MC), colite ulcerosa (CU), colite non specificata] e alla terapia con biologici (infliximab, adalimumab, golimumab).

L'odds ratio è stata calcolata per confrontare l'efficacia tra i due trattamenti principali in studio, infliximab e adalimumab, mentre le analisi di regressione logistica sono state usate per identificare eventuali fattori predittivi di efficacia.

Relativamente agli outcome di sicurezza, è stato calcolato il tasso di incidenza degli eventi avversi come il rapporto tra il numero di eventi avversi osservati dal basale alla fine del follow-up e il numero di anni persona (Incidence Rate Ratio, IRR).

I 93 bambini con MICI identificati nella rete siciliana sono stati analizzati in due gruppi di età.

Bambini di età superiore a 6 anni

Gli 87 bambini dai 7 ai 18 anni erano prevalentemente maschi (60%), con una MICI, principalmente Morbo di Crohn (72,4%), diagnosticata in media all'età di 12 anni (10,3-14,0) e di durata media di 2,65 anni, e avevano iniziato il trattamento con biologici in media all'età di 15,1 anni (13,6-16,0) per i seguenti motivi: fenomeni di dipendenza (28 pazienti; 32,2%) o resistenza a steroidi (19 pazienti; 21,8%), malattia in fase cronicamente attiva (31; 35,6%), sintomi extra-intestinali (5, 5,7%), terapia di primo soccorso (3, 3,4%), comparsa di eventi avversi a farmaci immunosoppressori (1, 1,1%). Inoltre, 18 pazienti (20,7%) erano in trattamento con più di un biologico, per un contributo totale di 108 trattamenti, 79 dei quali (90,8%) per MC e 29 (33,3%) per CU.

I dati di efficacia disponibili per 101 trattamenti portati a termine almeno fino alla settimana 26 (74 per MC e 27 per CU) sono stati analizzati in base al biologico usato e al fenotipo di MICI.

Tra i pazienti in terapia con infliximab per Morbo di Crohn (MB-IFX), la remissione della MICI e il miglioramento del quadro clinico sono stati osservati, rispettivamente, nel 60,5% (n= 23) e nel 84,2% (n= 32) dei 38 trattamenti completati alla settimana 26, nel 73,3% (n= 22) e nel 93,3% (28) dei 30 trattamenti completati alla settimana 52 e nel 54,2% (n= 13) e nel 66,7% (n= 16) dei 24 trattamenti valutati alla settimana 104. Il 60,5% dei pazienti che hanno ottenuto un miglioramento clinico generale non assumeva contemporaneamente terapia steroidea alla settimana 26, il 73,3% alla settimana 52 e il 54,2% alla settimana 106.

Tra i pazienti in trattamento con adalimumab per Morbo di Crohn (MB-ADA), la remissione della MICI e il miglioramento clinico sono stati riportati, rispettivamente, nel 69,4% (n= 25) e nel 88,9% (n= 32) dei 36 trattamenti alla settimana 26, nel 71,9% (n= 23) e 84,4% (n= 27) dei 32 trattamenti valutati alla settimana 52 e nel 56,5% (n= 13) e nel 65,2% (n= 15) dei 23 completati alla settimana 104. Il 69,4%, 71,9% e il 56,5% dei pazienti che avevano riportato un miglioramento clinico rispettivamente alle settimane 26, 52 e 106, non erano trattati simultaneamente con steroidi.

Tra i pazienti in terapia con infliximab per colite ulcerosa (CU-IFX), la remissione della MICI e il miglioramento del quadro clinico sono stati osservati, rispettivamente, nel 47,6% (n= 10) e nel 85,7% (n= 18) dei 21 trattamenti completati alla settimana 26, nel 66,7% (n= 8) e nel

83,3% (n= 10) dei 12 trattamenti completati alla settimana 52 e nel 50% (per entrambi gli outcome) degli 8 trattamenti valutati alla settimana 104. Il 47,6%, il 66,7% e il 50% dei pazienti che avevano riportato un miglioramento clinico, rispettivamente alle settimane 26, 52 e 106, non erano trattati con steroidi.

Tra i pazienti con colite ulcerosa in terapia con adalimumab (CU-ADA), la remissione della MICI e il miglioramento del quadro clinico sono stati osservati nel 40% (n= 2) dei 5 trattamenti completati alla settimana 26, nel 50% (n= 2) dei 4 trattamenti completati alla settimana 52, nel 33,3% (n= 1) dei 3 trattamenti valutati alla settimana 104. Il 40%, il 50% e il 33% dei pazienti con miglioramento clinico, rispettivamente alle settimane 26, 52 e 106, non erano trattati con steroidi.

L'unico paziente trattato solo con golimumab, senza terapia steroidea concomitante, per colite ulcerosa ha mostrato una remissione della patologia e un miglioramento del quadro clinico sia alla settimana 26 sia alla settimana 52.

Le analisi di regressione logistica non hanno evidenziato differenze significative di efficacia in termini di miglioramento clinico a 26 settimane tra infliximab e adalimumab nel Morbo di Crohn, ma è emersa qualche differenza, seppur non significativa, a favore di infliximab nel trattamento della colite ulcerosa (OR IFX vs. ADA: 9, P= 0,062). Il miglioramento a 26 settimane era significativo da un punto di vista statistico solo nel caso di pazienti naïve per biologici (OR 9,5, IC 95%: 1,2-102,3]; P = 0,041).

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, sono stati riportati eventi avversi nel 9,3% (n= 10) dei 108 trattamenti valutati, in media 12,3 mesi dopo l'inizio della terapia, tutti durante l'esposizione ad infliximab e hanno richiesto sospensione del trattamento in 8 casi. Dall'analisi che includeva solo i 10 trattamenti che avevano comportato un evento avverso, è emersa una correlazione significativa con il genere femminile (F/M = 7/3; IRR = 3,8; IC 95%: 1,1-18,3; p= 0,048), l'età all'inizio del trattamento (<14 anni/>14 anni: IRR = 8,6; IC 95%: 2,3-40,9; p = 0,001; <12 anni vs. >12 anni: IRR= 5,5, IC 95%: 1,4-20,1, p= 0,019) e la durata della patologia (<1 anno vs. >1 anno: IRR= 4,4, IC 95%: 1,1-16,0, p = 0,038).

Bambini di età non superiore a 6 anni

Dei 6 bambini di età ≤ 6 anni, 4 erano femmine (66,7%), avevano avuto la diagnosi di MICI in media a 2,75 (2,5-3,0) anni, tra cui un caso era di MC, 3 di CU e 2 di colite non specificata. Sono stati valutati in totale 8 trattamenti perché due bambini sono stati trattati, in sequenza, con entrambi i biologici, per i seguenti motivi: dipendenza da steroidi (1 paziente, 16,7%), malattia in fase attiva (1 paziente, 16,7%) e terapia di primo soccorso (4 pazienti, 66,6%).

Dei 4 pazienti trattati con adalimumab (2 per colite ulcerosa, 1 per morbo di Crohn, e 1 per colite non specificata), il 50% ha riportato una remissione clinica della malattia alle settimane 12 e 52 e un paziente anche cicatrizzazione della mucosa alla settimana 52. Gli altri due pazienti hanno sospeso il trattamento per inefficacia dopo la seconda infusione.

Dei 4 pazienti trattati con infliximab (3 per colite ulcerosa e 1 per colite non specificata), il 75% ha riportato una remissione clinica della malattia alla settimana 12, dei quali sono uno ha riportato un miglioramento a lungo termine (52 settimane). Il trattamento è stato sospeso in un paziente per inefficacia.

Due eventi avversi sono comparsi durante l'esposizione a infliximab, nessuno ad adalimumab: laringospasmo alla seconda infusione e psoriasi alla settimana 26 di follow-up, che ha richiesto l'interruzione del trattamento.

In conclusione, l'uso di biologici per il trattamento delle MICI in pediatria induce remissione della patologia e migliora in generale il quadro clinico a fronte di un buon profilo di tollerabilità, anche nei bambini più piccoli. Nello specifico, infliximab sembra essere poco più efficace di adalimumab nel trattamento della colite ulcerosa, ma non nel morbo di Crohn. Inoltre, la lunga durata della patologia e l'inizio ritardato della terapia sembrano essere fattori predittivi di ridotta efficacia di questi trattamenti.

Parole chiave: biologici, infliximab, adalimumab, MICI, pediatria, real-world data

Riferimento bibliografico

Romeo AC, et al. Effectiveness and safety of biologics in pediatric inflammatory bowel disease: Real-life data from the Sicilian Network. Clin Res Hepatol Gastroenterol (2019), <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.05.008>.

Efficacia nel mondo reale di natalizumab e fingolimod nella sclerosi multipla recidivante-remittente: risultati da uno studio multicentrico italiano

A cura del Dott. Andrea Ballerini

L'introduzione negli anni '90 delle prime terapie modificanti la malattia (disease modifying therapies, DMT) basate su interferone-beta e glatiramer acetato, seguite poi dall'approvazione di farmaci orali utilizzabili in prima linea (quali la teriflunomide ed il dimetilfumarato) ha modificato radicalmente la gestione dei pazienti affetti da sclerosi multipla (SM). Questo cambiamento è stato supportato dalla loro efficacia dimostrata sugli esiti clinici e sulle valutazioni in risonanza magnetica (RM), nonché dalla loro buona tollerabilità e profilo di sicurezza. Tuttavia, c'è una percentuale considerevole di pazienti che sono considerati "non-responder" o che rispondono solo parzialmente a queste terapie.

Nell'ultimo decennio sono stati approvati il natalizumab (NTZ) ed il fingolimod (FTY) per il trattamento di pazienti che hanno fallito un regime basato su DMT o in pazienti che presentano forme ad insorgenza aggressiva della malattia. Tuttavia, non sono disponibili linee guida chiare su quale sia il migliore utilizzo di questi farmaci. Nella pratica clinica bisogna considerare attentamente il rapporto rischio-beneficio correlato all'utilizzo dei DMT, valutando principalmente il rischio di sviluppare la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in pazienti sieropositivi per il John_Cunningham-virus (JCV) trattati con NTZ o la possibilità di complicanze infettive, cardiache, oculari e dermatologiche in pazienti trattati con FTY. NTZ e FTY non sono mai stati confrontati direttamente in studi clinici, ma ci sono informazioni disponibili da studi osservazionali che includono anche valutazioni di imaging con la RM, anche se i risultati ottenuti sono contrastanti.

Lo scopo del presente studio era quello di raccogliere retrospettivamente i dati di efficacia, tollerabilità e sicurezza in una coorte di pazienti affetti da sclerosi multipla trattati con natalizumab e fingolimod in tre centri italiani. Il follow-up previsto era di 24 mesi e comprendeva valutazioni degli esiti clinici e dei parametri di imaging comunemente utilizzati.

Questo studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo, indipendente ha coinvolto tre centri di riferimento per il trattamento della SM (Parma, Modena e Ferrara) ed è stato approvato dai rispettivi comitati etici locali. Ogni paziente reclutato ha firmato il consenso informato.

Sono stati inclusi tutti i pazienti con una diagnosi di SM recidivante-remittente (RRMS) secondo i criteri McDonald 2005-2010, che sono stati trattati con almeno una dose di NTZ o FTY dal momento dell'approvazione del farmaco (ottobre 2014).

Secondo i criteri EMA, NTZ e FTY avrebbero dovuto essere prescritti in casi di RRMS altamente attiva, definiti come quelli con un tasso di recidiva invariato o aumentato o recidive gravi in corso rispetto all'anno precedente nonostante il trattamento con almeno un DMT (criterio A) o in pazienti con un decorso grave in rapida evoluzione, definito da due o più recidive disabilitanti nell'ultimo anno, e una o più lesioni gadolinio positive alla risonanza magnetica o un aumento significativo del carico di lesione T2 rispetto alla risonanza magnetica precedente (criterio B).

Tutti i dati sono stati registrati in modo prospettico utilizzando cartelle cartacee o elettroniche (database iMED).

Per la valutazione dei pazienti sono stati utilizzati differenti parametri/scale tipicamente usati anche nei trial clinici. Tra questi è stata considerata anche la valutazione dell'efficacia della terapia tramite NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity) che prevede l'assenza di lesioni attive alla RM, l'assenza di ricadute e la non progressione della disabilità (denominata come CPD, confirmed progression of disability).

I pazienti delle due coorti di trattamento sono stati confrontati uno ad uno dopo l'applicazione del metodo di corrispondenza 1: 1 utilizzando un punteggio di propensione (PS). Le covariate utilizzate per la stima dei PS erano sesso, età, durata della malattia e punteggio EDSS al basale, numero di recidive e presenza di lesioni Gd positive alla risonanza magnetica nell'anno precedente, criteri EMA (se i pazienti erano naïve alla terapia o no) e valutati in base al centro che li aveva reclutati. Le caratteristiche demografiche alla baseline sono state

confrontate utilizzando i test di chi quadrato (variabili categoriche) e di Student (variabili continue) tra i gruppi di pazienti trattati con NTZ o FTY. Sono state confrontate le variabili continue (ARR e numero medio di nuove e/o ingrandite lesioni al T2 e Gd+ alla RM dopo 12 e 24 mesi) utilizzando test non parametrici (test di Mann-Whitney), mentre le variabili dicotomiche (proporzione di pazienti con attività clinica e RMN, progressione o regressione della disabilità e NEDA-3) sono state confrontate usando il test del chi quadrato. L'analisi multivariata è stata effettuata usando modelli lineari generalizzati (GLM). Tutte le analisi sono state eseguite sulla popolazione intention-to-treat considerando un livello di significatività di 0,05.

Sono stati arruolati 281 pazienti (157 trattati con NTZ e 124 con FTY). Dopo l'applicazione del punteggio di propensione sono stati inclusi nella valutazione 204 pazienti, 102 in entrambi i gruppi di trattamento, con valori di riferimento paragonabili per caratteristiche demografiche e cliniche. Nelle coorti non selezionate, i pazienti trattati con NTZ erano significativamente più giovani e con una più alta attività di malattia sia clinica che radiologica. Dopo il matching basato sul punteggio di propensione è risultata differente solo la durata della malattia, con i pazienti trattati con FTY che presentavano una patologia da più tempo (115,9 vs 91,5 mesi; $p = 0,04$).

La durata media del trattamento era invece più lunga nel braccio trattato con NTZ ($19,6 \pm 7,02$ mesi) rispetto a FTY ($16,3 \pm 8,06$), $p = 0,002$. In entrambe le coorti il follow-up clinico a 12 mesi è stato valutato in 99 pazienti (97,1%), mentre i dati di risonanza magnetica erano disponibili in 81 (79,4%) vs 62 (60,8%) pazienti rispettivamente per il gruppo NTZ e FTY. Un follow-up clinico a 24 mesi è stato raggiunto in 78 (76,5%) e 60 (58,8%) pazienti, mentre i dati di risonanza magnetica in 59 (57,8%) e 35 (34,3%) pazienti rispettivamente nella coorte dei trattati con NTZ e FTY. Il numero più basso di dati clinici e di RM disponibili a 2 anni per il gruppo trattato con FTY era correlato ad un follow-up più breve poiché alcuni di questi pazienti avevano iniziato il FTY solo pochi mesi prima.

Entrambi i farmaci si sono dimostrati efficaci in termini di riduzione del rischio di ricaduta. Infatti, l'ARR (tasso di ricaduta annualizzato, Annualized Relapse Rate) è diminuito da 1,35 vs 1,23 a 0,28 vs 0,47 nel primo anno di trattamento (99 pazienti per entrambi i farmaci) e a 0,28 vs 0,19 nel secondo anno (78 pazienti in terapia con NTZ e 60 pazienti nel gruppo FTY) rispettivamente per il braccio NTZ e FTY, senza differenze significative tra i due gruppi.

Il NTZ si è dimostrato più efficace considerando entrambi gli anni di trattamento: tuttavia, l'analisi multivariata non ha dimostrato differenze significative (OR = 0,52, CI 95% 0,26-1,04, $p = 0,06$).

Il tempo alla prima recidiva era maggiore nel gruppo NTZ rispetto al FTY (581,19 giorni vs 483,20 giorni, rispettivamente, valutati con log rank test $p = 0,03$). All'analisi di regressione di Cox, i pazienti trattati con NTZ hanno avuto un rischio di recidiva più basso nel corso del follow up (HR 0,59 CI 95% 0,35-1,00, $p = 0,048$).

Utilizzando la regressione logistica con multivariate, solo la scala EDSS era un fattore di predizione indipendente dell'occorrenza di almeno una recidiva durante il follow-up (OR 1,32, IC 95% 1,04-1,67, $p = 0,02$).

Dopo 12 e 24 mesi di terapia, la percentuale di pazienti con CDP era bassa in entrambi i gruppi e senza differenze significative, mentre c'erano maggiori probabilità di mantenimento della risposta dopo due anni di terapia nel braccio trattato con NTZ (OR 3,76, IC 95% 1,07-13,22, $p = 0,03$).

L'analisi di regressione logistica ha rivelato che la possibilità di un miglioramento dell'invalidità confermata a 12 mesi (confirmed disability regression, CDR) era maggiore nei pazienti con valori più alti di punteggio EDSS (OR 2,43, IC 95% 1,48-4,00, $p < 0,001$), mentre la presenza di lesioni Gd+ nell'anno precedente (OR 0,21, IC 95% 0,06-0,73, $p = 0,01$) e un'età più alta al basale (OR 0,86, IC 95% 0,79-0,94, $p < 0,001$) hanno avuto un effetto opposto. Anche dopo 24 mesi di follow-up la possibilità di CDR era più alta per i pazienti con un punteggio EDSS basale più alto (OR 2,10, IC 95% 1,32-3,35, $p = 0,001$) e inferiore per i pazienti più anziani (OR = 0,86, IC 95% 0,79-0,93, $p < 0,001$).

Entrambi i trattamenti sono stati molto efficaci nel ridurre l'attività valutata con la risonanza magnetica, senza differenze significative tra i due gruppi. L'unica eccezione osservata era la presenza di un numero medio più alto di lesioni T2 nuove e/o ingrandite dopo 24 mesi di terapia nella coorte trattata con FTY vs NTZ (0,63 vs 0,17, $p = 0,003$). È stata riscontrata

un'alta percentuale di pazienti senza evidenza d'attività della malattia (valutazione con NEDA-3) nel primo e secondo anno di terapia in entrambi i gruppi (58,8% vs 48,7%, $p=0,20$ al primo anno, 63,3% vs 51,4%, $p=0,24$ nel secondo anno per NTZ e FTY rispettivamente). Anche in questo caso è stata notata una maggiore efficacia utilizzando il NTZ se considerati entrambi gli anni di trattamento (39% vs 22% per NTZ e FTY rispettivamente, $p=0,03$).

L'analisi multivariata ha confermato il ruolo protettivo della terapia con NTZ, valutato con la scala NEDA-3 dopo un follow-up di 24 mesi (OR 2.16, IC 95% 1.00-4.66, $p = 0,04$), mentre valori della scala EDSS più alti al basale hanno avuto un effetto negativo (OR 0,74, CI 95% 0,55-0,99, $p = 0,04$).

Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati. Sono stati osservati eventi avversi in 25 pazienti (24,5%) trattati con natalizumab rispetto a 20 (19,6%) trattati fingolimod, mentre eventi avversi gravi sono stati osservati solo in 7 (6,9%) vs 4 (3,9%) pazienti rispettivamente. La sospensione del trattamento per eventi avversi è avvenuta solo in 10 casi (9,8%) vs 6 (5,9%), rispettivamente per il NTZ ed il FTY.

Sia il natalizumab che il fingolimod sono stati efficaci nel ridurre il rischio di ricaduta, il peggioramento delle lesioni valutate in risonanza magnetica e la progressione della disabilità. Tuttavia, il natalizumab era leggermente superiore (sebbene non sempre in maniera statisticamente significativa) nel ridurre il grado di disabilità e nel ridurre leggermente il rischio di recidiva e l'attività valutata con la risonanza magnetica al follow-up dopo 24 mesi dall'inizio del trattamento. Non sono stati evidenziati problemi di sicurezza inaspettati.

I risultati di questo studio andrebbero considerati tenendo presente i limiti degli studi effettuati nella pratica clinica e non in un regime randomizzato-controllato che preveda il confronto diretto tra i due farmaci.

Parole chiave:

Efficacia; natalizumab; fingolimod; sclerosi multipla recidivante-remittente.

Conflitto di interessi:

Sono stati segnalati conflitti d'interessi da parte degli autori.

Riferimenti bibliografici:

Curti Erica, Tsantes Elena, Baldi Eleonora, Caniatti Luisa Maria, Ferraro Diana, Sola Patrizia, Granella Franco

The Real-World Effectiveness Of Natalizumab And Fingolimod In Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. An Italian Multicentre Study.

Multiple Sclerosis and Related Disorders (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.02>

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



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; 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 informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta

nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa Privacy SIF Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
