



Newsletter numero 265 del 01.11.2019

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

- Possibilità di trattamenti biologici per la psoriasi e la dermatite atopica nella popolazione pediatrica-revisione di trials randomizzati controllati
- Utilizzo off-label dei farmaci antipsicotici di seconda generazione in pazienti con disturbo borderline di personalità: risultati di un'indagine condotta tra psichiatri italiani
- Farmaci usati per il trattamento della malattia di Alzheimer e rischio di mortalità e ospedalizzazione per tutte le cause: risultati di uno studio di coorte retrospettivo
- Modalità di utilizzo degli analgesici negli anziani: uno studio italiano
- Metanalisi sull'utilizzo a lungo termine dei macrolidi per il trattamento della bronchiectasia
- Valutazione "real-world" dei modelli terapeutici e dei risultati clinici in pazienti con melanoma avanzato: risultati di uno studio di coorte, retrospettivo

Possibilità di trattamenti biologici per la psoriasi e la dermatite atopica nella popolazione pediatrica-revisione di trials randomizzati controllati

A cura della Dott.ssa Giulia Valdiserra e del Dott. Marco Tuccori

Alcune delle patologie dermatologiche nella popolazione pediatrica, come la dermatite atopica (AD) e la psoriasi (Ps), predispongono i bambini a un incremento della perdita di autostima, depressione, isolamento sociale, ansia fino a l'ipotesi del suicidio. Queste condizioni hanno un notevole impatto sulla vita del paziente tanto da determinare un riconoscimento e trattamento precoci per ridurre il rischio di morbilità fisiche e psicologiche. Nonostante questo, coloro che si prendono cura dei bambini preferiscono le terapie topiche alle sistemiche, anche se spesso sono inadeguate per il trattamento dei casi da moderati a severi. Inoltre le frequenti applicazioni topiche non solo sono costose e di difficile applicazione ma aumentano il rischio di effetti avversi (AEs). I biologici sono un'alternativa interessante visti i regimi comodi di dosaggio, la necessità ridotta di monitoraggi frequenti e l'efficacia osservata negli adulti. E mentre in questi ultimi il numero degli agenti biologici utilizzati è cresciuto negli ultimi dieci anni, per i bambini sono ancora limitati, tanto da costringere i prescrittori all'uso off-label.

Questa revisione ha lo scopo di riassumere e valutare l'uso di biologici, fornendo informazioni su indicazioni, efficacia e sicurezza d'impiego nei bambini e adolescenti affetti da AD e Ps. L'altro scopo è quello di fornire delle linee guida terapeutiche di base per il trattamento di queste patologie in attesa che la ricerca, con approfondimenti sulla fisiopatologia di AD e Ps, identifichi nuovi target.

Gli studi inclusi in questa revisione sono stati individuati su PubMed utilizzando come parole chiave "psoriasi", "eczema", "pediatric", "children", "off-label", "dermatite atopica", "Food and Drug Administration" (FDA), "European Medicines Agency" (EMA) o i nomi dei farmaci biologici di interesse. Si tratta di studi randomizzati, in doppio cieco, placebo controllati seguiti da studi di estensione in aperto. I risultati di ciascun studio sono stati espressi secondo i seguenti parametri: Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigator Graded Assessment (IGA), Psoriasis Area and Severity Index (PASI) e Physician's Global Assessment (PGA). EASI e PASI descrivono la percentuale di corpo che è coinvolta dall'eczema o dalla psoriasi. IGA/PGA descrivono l'aspetto generale delle lesioni secondo una scala da 0 a 4; 0 (chiaro) nessun segno di infiammazione fino a 4 (grave) infiammazione con segni molto severi. I vari studi differiscono per l'età dei pazienti coinvolti e per la durata dello studio stesso. I dosaggi dei biologici sono stati calcolati in base al peso del paziente coinvolto.

I 4 studi estratti dalla ricerca hanno coinvolto 686 pazienti, con un età che varia tra i 4 e 17 anni, affetti da AD o Ps da moderata a grave e hanno una durata che va dalle 16 fino alle 52 settimane. Gli studi su dupilumab, etanercept e ustekinumab sono trials randomizzati, in doppio cieco, placebo controllati mentre per adalimumab seguono una fase di studi osservazionali, un ritrattamento in doppio cieco e un lungo periodo di follow up. In modo particolare dupilumab è indicato per il trattamento di AD mentre gli altri biologici per la Ps.

- Dupilumab: in questo studio è emersa una notevole efficacia del biologico sulla regressione di AD negli adolescenti. I pazienti trattati con dupilumab (ogni 2 o 4 settimane) hanno avuto un miglioramento del 50% del loro eczema (EASI 50) rispettivamente 61% e 54,8% rispetto al 12,9% per il placebo; il 41,5% e 38,1% hanno raggiunto un EASI 75 rispetto al 8,2% per il placebo, con un IGA chiaro o quasi chiaro. Gli AEs più frequenti sono state congiuntiviti o reazioni al sito di iniezione. Da una revisione retrospettiva delle cartelle, è emerso che tutti i 6 bambini coinvolti, trattati con dupilumab ogni 2 settimane, hanno avuto una diminuzione di almeno due punti nell'IGA, con una durata del trattamento di 8 mesi e mezzo. Solo una bambina che ha interrotto la terapia dopo 6 mesi, ha riportato un peggioramento del quadro clinico nei 2 mesi successivi, arrivando a un IGA di 3.
- Etanercept: La maggior parte dei bambini/adolescenti trattati con etanercept, rispetto al placebo, ha raggiunto un PASI 50 (75%), 57% un PASI 75 mentre solo il 27% PASI 90. Dopo 24 settimane di trattamento open-label, la differenza tra placebo e biologico nel numero di soggetti che ha raggiunto un PASI 75 non è stata significativa (65% e 68% rispettivamente).

Tuttavia, uno studio di estensione in aperto della durata di 5 anni, ha dimostrato una notevole efficacia del biologico con un 60-70% dei soggetti che raggiungono un PASI 75 e 30-40% un PASI 90 con PGA chiaro e quasi chiaro.

- **Ustekinumab:** per questo studio ai bambini/adolescenti è stato somministrato placebo, una dose standard (SD) di farmaco biologico o la metà di questa (HSD). Alla 12esima settimana più della metà di tutti i soggetti che hanno assunto una dose SD o HSD hanno raggiunto un PASI 75 (80,6% e 78,4% vs. 10,8%) o 90 (61,1% e 54,1% vs. 5,4%) con una PGA chiara o quasi chiara. Alla 52esima settimana, il 100% dei soggetti randomizzati inizialmente a placebo e passati alla SD, hanno raggiunto un PASI 75 e il 94,1% un PASI 90, rispetto a quelli passati alla HSD (70,6% e 52,9%). In questo studio per ustekinumab sono stati segnalate in particolare reazioni avverse quali nasofaringiti, faringiti o infezioni delle vie aeree superiori.
- **Adalimumab:** è indicato per la Ps a placche. Ai pazienti è stata somministrata una dose SD o HSD di Adalimumab oppure metotressato. La dose SD ha determinato un 58% di soggetti con un PASI 75 contro un 44% per HSD e un 32% per il metotressato. Inoltre dopo un periodo di sospensione i pazienti in ri-trattamento con adalimumab hanno recuperato con successo la risposta terapeutica.

Il trattamento pediatrico di AD e Ps è controverso in ragione della scarsità di dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza dei biologici in questi soggetti. I medicinali tradizionali non sono appropriati per l'uso a lungo termine nei bambini, dato il rischio di insorgenza di effetti collaterali mentre i biologici offrono una valida alternativa, in particolare a chi è affetto da AD e Ps da moderata a grave. Ad oggi etanercept, adalimumab e ustekinumab sono in prima linea per il trattamento della Ps nei bambini nonostante siano ancora in corso trials per valutare la loro efficacia e sicurezza. Dupilumab è efficace e sicuro negli adolescenti ma i dati in soggetti di età inferiore sono scarsi. E' importante sottolineare che il costo e la via di somministrazione parenterale sono elementi rilevanti che limitano l'uso di questi farmaci nei bambini. Ulteriori studi volti ad approfondire la patofisiologia di AD e Ps, permetteranno di identificare nuovi target e ottimizzare il trattamento dei bambini affetti da queste malattie.

Parola chiave: bambini, adolescenti, biologici, dermatite atopica, psoriasi

Conflitto d'interesse: Feldman dichiara di aver ricevuto il supporto per la ricerca, la conversazione e la consulenza da alcune compagnie come Galderma, GSK/Stiefel, Almirall, Leo Pharma, Baxter, Boeinger Ingelheim, Mylan, Celgene, Pfizer, Valeant, Taro, Abbvie, Cosmederm, Anacor, Astellas, Janssen, Lilly, Merck, Merz, Novartis, Regeneron, Sanofi, Novan, Parion, Qurient, National Biological Corporation, Caremark, Advance Medical, Sun Pharma, Suncare Research, Informa, UpToDate, and National Psoriasis Foundation. E' il fondatore e il proprietario di maggioranza del www.DrScore.com e fondatore e in parte proprietario della Causa Research, una compagnia che si dedica a migliorare nei pazienti l'aderenza nel trattamento. Cline e Bartons non hanno nessun conflitto.

Riferimenti bibliografici: Abigail Cline, Gregory J. Bartos, Lindsay C. Strowd and Steven R. Feldman. Biologic Treatment Options for Pediatric Psoriasis and Atopic Dermatitis. 11 September 2019. Children 2019, 6, 103; doi:10.3390/children6090103.

Utilizzo off-label dei farmaci antipsicotici di seconda generazione in pazienti con disturbo borderline di personalità: risultati di un'indagine condotta tra psichiatri italiani

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

Il disturbo borderline di personalità (DBP) è caratterizzato da repentini cambiamenti di umore, instabilità nella gestione delle emozioni, nel controllo degli impulsi e nelle relazioni interpersonali. Negli Stati Uniti tale disturbo si presenta con una prevalenza dell'1,6% nella popolazione adulta; nel setting clinico, il DBP si presenta nel 9,3% dei pazienti ambulatoriali psichiatrici, con un rapporto donna/uomo pari a 3:1. In accordo alle raccomandazioni delle

linee guida, la psicoterapia e gli interventi psicosociali sono considerati efficaci nel trattamento primario di pazienti con DBP. Ad oggi nessun farmaco ha ricevuto l'indicazione d'uso per il trattamento di tale patologia, pertanto la maggior parte dei trattamenti farmacologici è impiegata in modalità off-label. Le linee guida NICE raccomandano di non utilizzare trattamenti farmacologici per la BPD, ma affermano che la farmacoterapia può essere presa in considerazione per la gestione a breve termine delle comorbidità associate. Secondo le linee guida dell'American Psychiatric Association, la farmacoterapia (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in associazione al litio e neurolettici tipici a basso dosaggio) può essere utilizzata per trattare i sintomi acuti. In Italia, l'utilizzo dei farmaci antipsicotici di seconda generazione (SGA) in modalità off-label nella gestione del DBP è notevolmente aumentata negli ultimi anni.

La presente indagine ha analizzato gli atteggiamenti degli psichiatri italiani in relazione all'uso off-label degli SGA, incluse le formulazioni iniettabili long-acting (LAI), in pazienti con DBP.

Lo studio ha incluso un campione di 300 psichiatri italiani, iscritti alla Società italiana di Neuropsicofarmacologia, ai quali è stato inviato un questionario relativo alla prescrizione off-label degli SGA. I questionari sono stati raccolti da febbraio a ottobre 2017. La prima parte del questionario richiedeva le caratteristiche sociodemografiche degli intervistati (genere, età, setting lavorativo e anni di pratica clinica). La seconda parte includeva, invece, domande relative a: firma del consenso informato prima della prescrizione di uno SGA; frequenza di utilizzo off-label degli SGA (molto spesso, spesso, occasionalmente, raramente / mai); dosi, durata del trattamento ed età dei pazienti; motivazione principale che sottendeva la prescrizione degli SGA (mancata risposta o comparsa di eventi avversi al trattamento abituale, preferenza del paziente, evidenze dalle agenzie regolatorie o dalla letteratura scientifica). Infine, la terza parte del questionario era relativa alla valutazione dell'uso di SGA in specifici disturbi psichiatrici per i quali tali farmaci sono solitamente impiegati sia in modalità off-label che in-label. Gli psichiatri hanno valutato l'adeguatezza dell'uso di SGA secondo la scala Likert: "altamente inappropriato" (trattamento che non vorrei mai usare); "inappropriato" (trattamento che userei raramente); "dubbio" (trattamento che userei a volte in base alle preferenze del paziente o dei familiari quando altre opzioni terapeutiche sono fallite); "appropriato" (trattamento che uso frequentemente); "altamente appropriato" (trattamento di scelta).

Dei 300 questionari inviati, 202 sono stati restituiti. Non sono emerse differenze di genere tra gli psichiatri intervistati e l'età dei professionisti è risultata pari a $44,1 \pm 11,1$ anni. Poco più della metà degli intervistati (55,4%) praticava la professione medica da più di 10 anni, sia nel settore pubblico che nel privato. Complessivamente, 108 psichiatri (53,5%) lavoravano presso unità ospedaliere, comprese cliniche universitarie, e 75 (37,1%) presso cliniche ambulatoriali. Gli intervistati hanno riferito di utilizzare SGA in modalità off-label molto spesso (16,7%), spesso (33,7%), occasionalmente (34,7%), quasi mai o mai (14,9%). Solo il 53% degli psichiatri ha dichiarato di richiedere la firma del consenso informato da parte dei pazienti prima di iniziare il trattamento. Tra le motivazioni che supportavano la prescrizione di SGA sono state riportate la presenza di evidenze scientifiche da agenzie regolatorie/letteratura (51,5%), la mancata risposta (37,2%) e la comparsa di eventi avversi (11,9%) al precedente trattamento. Raramente (1,5%) è stata riportata la preferenza del paziente come motivo principale per la prescrizione off-label di SGA. Per quel che concerne il trattamento del DBP, la maggior parte degli SGA presi in considerazione è stata considerata come "altamente inappropriato" o "inappropriato", con ziprasidone e clozapina con i più alti tassi di inadeguatezza (88,6% e 72,7%). Olanzapina, quetiapina e aripiprazolo hanno ricevuto il più alto numero di feedback positivi. Infine, l'utilizzo delle formulazioni LAI nel trattamento della DBP è stato considerato fortemente inappropriato, con valutazioni di inadeguatezza che variavano dal 78,7% (olanzapina) al 69,3% (risperidone e paliperidone).

L'indagine condotta da Aguglia e coll. rappresenta il primo studio ad aver valutato in modo specifico l'atteggiamento degli psichiatri nei confronti dell'utilizzo off-label degli SGA in pazienti con DBP nei setting ospedaliero e ambulatoriale. I risultati di un'indagine che ha valutato le abitudini prescrittive di 233 psichiatri tedeschi in pazienti con DBP hanno mostrato che il 94% dei clinici prescrive antidepressivi e antipsicotici, soprattutto quetiapina. Un sondaggio trasversale condotto in un ospedale psichiatrico britannico, che ha valutato l'uso di farmaci

psicotropi e le opinioni dei medici sulla gestione farmacologica del DBP, ha mostrato che l'80% dei pazienti stava ricevendo uno o più farmaci; clozapina, quetiapina, olanzapina e altri SGA erano i più prescritti, seguita da antidepressivi e stabilizzanti l'umore. Un sondaggio più ampio condotto nel Regno Unito, che ha coinvolto oltre 2.500 pazienti con disturbi della personalità, ha mostrato che la polifarmacoterapia è molto comune tra i pazienti con disturbo di personalità emotivamente instabile, con due terzi di essi trattati con almeno un antipsicotico. I risultati del lavoro di Aguglia e coll. indicano che la prescrizione off-label di SGA è una pratica comune tra gli psichiatri italiani; tale dato rispecchia la tendenza mondiale di un aumento dell'utilizzo off-label degli SGA. D'altra parte, secondo i dati dello studio di Aguglia e coll., l'uso di SGA nel DBP è stato valutato dagli psichiatri intervistati principalmente come "dubbio" o "chiaramente inappropriato". Questo dato riflette un certo livello di incertezza tra gli psichiatri italiani nella scelta del trattamento migliore per il DBP. Infatti, sebbene le numerose linee guida attuali siano coerenti nel raccomandare la psicoterapia come scelta terapeutica di prima linea, queste divergono circa le indicazioni d'uso degli antipsicotici. Differentemente dalle linee guida NICE 2009 che sconsigliano il trattamento a medio e lungo termine con qualsiasi antipsicotico in pazienti con DBP, le linee guida 2007 della World Federation of Societies of Biological Psychiatry esprimono una posizione favorevole sull'uso di SGA in pazienti con DBP, soprattutto per la gestione dei sintomi cognitivo-percettivi e del comportamento impulsivo. La più recente revisione sistematica su questo argomento conferma che le evidenze circa l'efficacia di qualsiasi farmaco per la DBP sono ancora contrastanti a causa della scarsa qualità degli studi ad oggi disponibili. Un dato allarmante è che solo il 53% degli psichiatri intervistati chiedeva abitualmente il consenso informato prima di iniziare il trattamento con SGA in modalità off-label. La legislazione italiana sull'uso off-label consente ai medici la prescrizione dei farmaci al di fuori delle indicazioni presenti in scheda tecnica. I medici sono chiaramente tenuti a ottenere il consenso informato dai loro pazienti, anche se la forma scritta non è espressamente menzionata. La mancata richiesta del consenso informato può riflettere una mancanza di consapevolezza delle basi etiche del consenso e della legislazione in relazione al consenso informato, comprese le potenziali conseguenze in termini di responsabilità professionale. Pertanto, si raccomanda di documentare l'utilizzo di farmaci in modalità off-label sia ai fini di una tutela legale sia per informare il paziente circa i rischi ed i benefici del trattamento. Allo stesso tempo, chiedere ai pazienti di fornire il consenso informato è un'opportunità per discutere le possibili scelte farmacologiche e condividere il processo decisionale. Tale raccomandazione è valida anche per i pazienti con DBP, le cui abilità cognitive non sono gravemente compromesse come nei pazienti con disturbi psicotici. Analizzando le preferenze per i singoli SGA, l'olanzapina (31,7%) e la quetiapina (28,2%) sono risultate quelle con i migliori punteggi di adeguatezza da oltre il 25% degli intervistati. Tale dato è in linea con i risultati di un recente studio retrospettivo italiano finalizzato all'analisi dei modelli di prescrizione per i pazienti ricoverati con DBP. L'olanzapina è stata in assoluto il farmaco che ha ottenuto il miglior feedback da parte degli psichiatri intervistati; anche questo dato non è sorprendente. Infatti, l'olanzapina è il farmaco per il quale è stato effettuato il maggior numero di studi clinici randomizzati in pazienti con DBP, sebbene i risultati siano contrastanti e le prove ottenute non conclusive. Gli autori di una revisione Cochrane del 2010 sulla gestione farmacologica del DBP hanno affermato che esistono prove a sostegno di un ruolo limitato dell'olanzapina nel migliorare l'instabilità affettiva, la rabbia e l'ansia e nel ridurre i sintomi cognitivo-percettivi, sebbene il farmaco possa correlarsi ad un aumento dei comportamenti autolesionistici. A differenza di quanto suggerito dai risultati dell'indagine di Aguglia e coll., uno studio trasversale, che ha analizzato i tassi di prescrizione dei farmaci psicotropi dal 1994 al 2011 in 2.192 pazienti ospedalizzati e affetti da DBP, ha riscontrato una notevole diminuzione delle prescrizioni di olanzapina (dal 13,3% nel 2001-2003 al 3,6% nel 2009-2011); lo stesso studio ha riportato che la quetiapina era l'antipsicotico più prescritto—fino al 22% dei pazienti con DBP (media 2001-2011). Infine, una percentuale elevata degli psichiatri intervistati (69,3-78,7%) ha espresso un'opinione fortemente sfavorevole circa la prescrizione degli SGA LAI nella DBP. Questo dato è in linea con i risultati dello studio osservazionale STAR Network "Depot". L'utilizzo di formulazioni a lunga durata potrebbe rappresentare una risorsa per migliorare la scarsa aderenza, ma finora sono stati condotti pochissimi studi a riguardo. In uno studio che ha valutato l'efficacia della formulazione LAI di risperidone in 49 pazienti refrattari al precedente trattamento farmacologico è stato osservato un miglioramento globale nel funzionamento psicosociale ed una significativa riduzione dell'ansia e aggressività a 6 mesi.

Buoni risultati sono stati ottenuti anche in 16 pazienti con DBP trattati con paliperdione per uso intramuscolare. Entrambi gli studi, tuttavia, sono limitati dalla mancanza di un gruppo di controllo.

Lo studio di Aguglia e coll. presenta alcune limitazioni, che includono: l'inclusione di psichiatri senza alcuna differenziazione sulla base della loro formazione/esperienza nel trattamento della DBP; la gestione dei disturbi della personalità, in particolare della DBP, è adeguatamente affrontata presso servizi psichiatrici specializzati; tutti gli intervistati erano membri della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia.

In conclusione, sebbene gli SGA siano prescritti in modalità off-label per il trattamento della DBP, vi è un divario tra le abitudini prescrittive nella pratica clinica quotidiana e le indicazioni fornite dalle linee guida. I risultati del presente lavoro sottolineano, pertanto, la necessità di ulteriori studi sull'utilizzo degli SGA, in particolare sulle formulazioni LAI, in pazienti affetti da DBP al fine di guidare i clinici nella scelta del miglior trattamento farmacologico.

Riferimento bibliografico: Aguglia A, Serafini G, Nebbia J, Salvi V, Martinotti G, Corbo M, Signorelli MS, Mineo L, Mencacci C, Di Sciascio G, Biggio G, Aguglia E, Amore M. Off-Label Use of Second-Generation Antipsychotics in Borderline Personality Disorder: A Survey of Italian Psychiatrists. *J Pers Disord.* 2019 Oct 14:1-15.

Parole chiave: disturbo borderline di personalità, farmaci antipsicotici, off-label, disordine della personalità, long-acting

Conflitti di interesse: non riportati.

Farmaci usati per il trattamento della malattia di Alzheimer e rischio di mortalità e ospedalizzazione per tutte le cause: risultati di uno studio di coorte retrospettivo

A cura del Dott. Luca Gallelli

La malattia di Alzheimer (Alzheimer's disease - AD) è la sesta causa di morte negli Stati Uniti e la mortalità per AD è raddoppiata dal 2000 e 2014. Inoltre, le persone con AD hanno un rischio significativamente più elevato di ricovero, cadute, fratture e altre complicazioni. Le terapie farmacologiche oggi utilizzate per il trattamento dell'AD includono inibitori dell'acetilcolinesterasi [AChEIs: donepezil, rivastigmina (orale e transdermica), e galantamina] e l'antagonista N-metil-D-aspartato (memantina).

I risultati degli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) e degli studi controllati a lungo termine hanno documentato che i farmaci per il trattamento dell'AD si correlano ad un modesto beneficio sul declino cognitivo. Tuttavia, i risultati degli studi disponibili, che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia dei farmaci impiegati nel trattamento dell'AD, sono spesso contrastanti. Inoltre, tali studi si caratterizzano per una serie di limiti metodologici, che includono la ridotta numerosità del campione, la mancanza di generalizzabilità dei risultati, il breve periodo di follow-up, il confronto con solo due o tre AChEI, la mancanza di distinzione tra formulazioni orali e transdermiche di rivastigmina.

Al fine di colmare queste lacune, lo scopo del presente studio è stato quello di confrontare i farmaci usati nel trattamento dell'AD (donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina orale e rivastigmina transdermica) ed il rischio di mortalità e di ricovero per tutte le cause tra i pazienti con AD beneficiari di Medicare.

È stato effettuato uno studio retrospettivo sui dati dei pazienti con AD presenti in Medicare e di età pari o superiore a 65 anni. È stata effettuata sia un'analisi intention to treat (ITT) che un'analisi per protocol (PP). Per entrambe le analisi, i soggetti sono stati seguiti fino all'evento (ricovero o mortalità) o fino alla censura. Gli endpoint primari erano la mortalità e l'ospedalizzazione da tutte le cause dopo l'inizio del trattamento con i farmaci per l'AD.

Lo studio ha incluso 21.558 pazienti distribuiti nei seguenti 5 gruppi di coorte: donepezil (13.837), memantina (4.884), rivastigmina transdermica (2.235), galantamina (355) e

rivastigmina orale (247). Nell'analisi ITT, il numero totale di decessi durante il follow-up è risultato pari a 7.249; in quella PP, invece, il numero totale di decessi durante il follow-up è risultato pari a 1.015. Il tempo mediano di sopravvivenza è stato più lungo per donepezil (1.330 giorni) nell'analisi ITT. Il donepezil è stato associato a una sopravvivenza migliore rispetto alla memantina e alle forme orali e transdermiche di rivastigmina sia nell'analisi ITT che nell'analisi PP ($P < 0,001$ e $P = 0,003$). Nell'analisi PP, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel rischio di ricovero ospedaliero tra i cinque farmaci ($P = 0,627$). La differenza del tempo mediano di ospedalizzazione per tutte le cause era relativamente piccolo: 602 giorni per rivastigmina orale, 569 per rivastigmina transdermica, 561 per memantina, 538 per donepezil, 507 per galantamina.

Il presente studio ha utilizzato le informazioni di un database nazionale, dimostrando una differenza nel rischio di mortalità tra i farmaci impiegati nel trattamento dell'AD. Tali risultati sono in linea con quelli ottenuti da precedenti studi, che hanno dimostrato una ridotta mortalità in pazienti ambulatoriali trattati con donepezil in diversi setting di cura. I limiti dello studio erano rappresentati dalla mancanza di informazioni, compreso il tempo di diagnosi di AD, la gravità dell'AD; l'assenza di misure cliniche dei sintomi di AD correlati a abilità cognitive, funzione o progressione o cambiamento del comportamento.

In conclusione, lo studio documenta che il trattamento con donepezil si associa ad un minore rischio di mortalità rispetto alla memantina, alla rivastigmina orale e alla rivastigmina transdermica. Il rischio complessivo di ricovero per tutte le cause è significativamente diverso nell'analisi ITT, ma non nell'analisi PP. Gli studi futuri dovrebbero, pertanto, valutare la mortalità e il rischio di ricovero ospedaliero associati ai farmaci per il trattamento dell'AD ed esaminare il profilo di efficacia e sicurezza di tali farmaci in condizioni di reale pratica clinica.

Riferimento bibliografico: Bhattacharjee et al. Alzheimer's disease medication and risk of all-cause mortality and all-cause hospitalization: A retrospective cohort study *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 5 (2019) 294-302

Parole chiave: farmaci per il morbo di Alzheimer, sicurezza, mortalità per tutte le cause, ricovero per tutte le cause, analisi di sopravvivenza.

Conflitto di interessi: Non sembrano esserci conflitti di interessi rilevanti. Lo studio è stato supportato da un grant dell'Alzheimer's Association (2015-NIRG-342092) che non ha avuto alcun ruolo nel disegno dello studio e nell'interpretazione dei risultati.

Modalità di utilizzo degli analgesici negli anziani: uno studio italiano

A cura del Dott. Domenico Motola

Il dolore è un problema medico comune tra le persone anziane e può portare a compromissione della funzionalità, depressione e riduzione della qualità della vita. Il dolore acuto da lieve a moderato viene trattato con paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come agenti di prima linea. I FANS sono generalmente classificati come: a) composti non selettivi che inibiscono gli enzimi ciclo-ossigenasi (COX) -1 e COX-2; b) farmaci selettivi per COX-2, noti anche come COXIB, che sono associati ad un minor rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto ai FANS tradizionali. A causa della loro forte azione antinfiammatoria, i FANS sono generalmente indicati nel dolore di origine infiammatoria. D'altra parte, gli analgesici oppiacei sono indicati nel dolore di origine viscerale, nelle cure palliative e in generale, nel dolore da moderato a severo che non risponde ai FANS. L'elevata prevalenza del dolore nelle persone anziane fragili in aggiunta al diffuso uso eccessivo di oppiacei in alcuni paesi crea il bisogno urgente di comprendere il migliore approccio farmacologico di gestione del dolore tra gli anziani. I criteri di Beers per la prescrizione analgesica inappropriata suggeriscono che i FANS ketorolac e indometacina non dovrebbero essere prescritti nelle persone anziane, più in generale i FANS non devono essere usati cronicamente negli anziani.

Obiettivi

Lo scopo di questo studio è stato quello di descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti anziani con dolore e di misurare la frequenza dell'uso di analgesici in questa popolazione, inclusa la frequenza dell'uso analgesico potenzialmente inappropriato

Disegno dello studio

Il database Arianna è stato utilizzato per realizzare questo studio. Questo database contiene i dati di prescrizione con relativa indicazione d'uso per 1.076.486 persone che vivono nel territorio dell'Unità Sanitaria Locale di Caserta (Regione Campania). Questi dati sono collegati al registro demografico, alla banca dati di prescrizione farmaceutica a carico SSN e a un database di diagnosi di dimissione ospedaliera. Sebbene la maggior parte degli analgesici sono coperti dal SSN italiano, i pazienti possono comunque scegliere di acquistare loro di tasca propria. Lo studio è stato condotto utilizzando dati raccolti anonimamente e retrospettivamente. In Italia, tali studi non richiedono l'approvazione del Comitato Etico. È stata identificata una coorte di pazienti dell'AUSL di Caserta, compresi i pazienti presenti da almeno un anno nel database, aveva almeno 65 anni e avevano ricevuto almeno una prescrizione di analgesico tra il 2010 e il 2014. I farmaci analgesici, vale a dire FANS, oppiacei minori e oppiacei maggiori rappresentavano l'esposizione di interesse e sono stati identificati nella popolazione delle persone anziane usando i codici ATC. La data della prima prescrizione analgesica nel periodo di studio è stata considerata la data indice (ID). Il paracetamolo non è stato incluso come farmaco principale di studio in quanto questo farmaco non è coperto dal SSN italiano se non in combinazione con codeina e viene acquistato principalmente come farmaco OTC.

Risultati

Da un campione iniziale di 1.076.486 persone, sono state identificate 116.486 persone anziane. Di questi, 94.820 persone anziane hanno ricevuto almeno un farmaco analgesico: il 36,6% aveva ricevuto un FANS (N = 36.629), il 13,2% un oppiaceo minore (N = 12.485) e l'8,1% un oppiaceo maggiore (N = 7.658). In termini di uso analgesico inappropriato, al 9,2% (N = 10.763) di tutti gli utenti anziani erano stati prescritti ketorolac o indometacina, uso inappropriato poiché questi farmaci non devono essere prescritti ai soggetti anziani. Inoltre, in circa la metà di tutti i pazienti anziani con malattia renale cronica o insufficienza cardiaca congestizia sono stati prescritti FANS, che nei pazienti con queste patologie andrebbero evitati.

Discussione

Il presente studio è il primo a descrivere l'uso e l'appropriatezza d'uso degli analgesici tra le persone anziane in Italia. A questi pazienti anziani sono stati prescritti più analgesici non oppiacei rispetto agli analgesici oppiacei e, tra gli analgesici oppiacei, quelli minori erano più comunemente usati rispetto a quelli maggiori. Questo è in linea con l'uso graduale di farmaci analgesici, in cui i non oppiacei sono agenti di prima linea, seguito dagli oppiacei minori e poi da morfina e derivati. Negli ultimi anni si è verificata una nuova "crisi degli oppiacei" negli Stati Uniti, con un uso eccessivo e improprio di farmaci oppiacei, portando a un gran numero di morti per overdose. In Italia c'è stato un aumento di 4 volte delle prescrizioni di oppiacei dal 2007 al 2017, come riportato dalla Società Italiana di Farmacologia, tuttavia questo aumento è risultato essere modesto rispetto ad altri paesi europei. Valutare l'adeguatezza della prescrizione di oppiacei è difficile poiché dipende dalla accuratezza diagnostica della severità del dolore. Ad esempio, il presente studio ha riscontrato che gli oppiacei, minori e maggiori, erano comunemente usati per i disturbi ossei e articolari, e meno comunemente rispetto analgesici non oppiacei. Sebbene gli oppiacei possano essere usati appropriatamente nelle patologie delle articolazioni, questi andrebbero riservati ai casi di dolore da moderato a severo. D'altro canto, gli oppiacei sono stati comunemente usati nelle persone con cancro, in linea con le indicazioni d'uso di questi farmaci nelle cure palliative. Nel contesto della fragilità, è sorprendente l'uso elevato di oppiacei maggiori nelle persone fragili rispetto alle persone con un migliore stato cognitivo e funzionale. È probabile che tale abitudine prescrittiva predisponga tali soggetti anziani all'alto rischio di ADR come le cadute, con conseguente aumento del tasso di ricovero e disabilità. In termini di numeri assoluti, il ketorolac e l'indometacina sono state comunemente prescritte (in 10.763 anziani) ma in modo inappropriato dato che non dovrebbero essere prescritte affatto in questa popolazione. Tuttavia, se considerato in termini di frequenza relativa, questa popolazione era composta dal 9,2% delle persone anziane

considerate. I FANS tradizionali sono stati prescritti in modo inappropriato, cioè cronicamente e senza concomitante terapia gastroprotettiva.

Conclusioni

In conclusione, gli analgesici sono comunemente usati nelle persone anziane, con analgesici deboli non oppioidi più usato. In particolare questi farmaci erano comunemente usati in persone con gradi diversi di compromissione cognitiva e fisica. Complessivamente, almeno la metà di tutti gli anziani con rene cronico malattia o insufficienza cardiaca congestizia sono stati prescritti FANS in modo inappropriato. Entrambi non oppioidi e gli analgesici oppioidi dovrebbero essere usati con cautela nelle persone anziane e la necessità e l'adeguatezza di tali farmaci dovrebbe essere valutata regolarmente.

Parole chiave

Farmaci analgesici, FANS, oppiacei, anziani.

Conflitti d'interesse GT dichiara alcuni conflitti di interesse. Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Riferimento bibliografico

Ylenia Ingrasciotta, Janet Sultana, Francesco Giorgianni, Enrica Menditto, Angelo Scuteri, Michele Tari, Daniele Ugo Tari, Giorgio Basile, Gianluca Trifiro. Analgesic drug use in elderly persons: A population-based study in Southern Italy. *PLoS ONE* 14(9): e0222836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222836>

Metanalisi sull'utilizzo a lungo termine dei macrolidi per il trattamento della bronchiectasia

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La bronchiectasia è una malattia cronica associata a frequenti infezioni delle vie respiratorie, tosse cronica e produzione di espettorato con impatto devastante sulla qualità della vita dei pazienti affetti. Inoltre, le esacerbazioni della bronchiectasia, caratterizzate da un aumento dei sintomi che richiedono un trattamento antibiotico, sono uno dei principali fattori di progressione della malattia e della mortalità associata. La bronchiectasia è caratterizzata da un circolo vizioso di infezioni batteriche, infiammazione delle vie aeree e compromissione mucociliare, che interagiscono per promuovere danni ai polmoni. Esistono pochi trattamenti con evidenze cliniche d'efficacia per la bronchiectasia. Questo si riflette nelle linee guida per la gestione della bronchiectasia della European Respiratory Society (2017), che non sono state in grado di raccomandare alcuna farmacoterapia con un'evidenza di alta qualità. Gli antibiotici macrolidi sono tra i trattamenti cronici più utilizzati per prevenire le esacerbazioni nella bronchiectasia. Sono particolarmente attraenti perché ci sono prove che prendono di mira ciascuno dei componenti chiave della fisiologia della bronchiectasia. Oltre a ridurre la carica batterica, i macrolidi hanno ben consolidati effetti immunomodulatori che includono la soppressione dei danni polmonari mediati dai neutrofili e il miglioramento della funzione delle ciglia per promuovere la clearance mucociliaria.

Alcuni studi controllati randomizzati hanno dimostrato che la classe dei macrolidi riduce significativamente le esacerbazioni nella bronchiectasia. Le meta-analisi di queste sperimentazioni basate su dati aggregati suggeriscono una chiara riduzione della frequenza delle esacerbazioni con la terapia macrolide, insieme ad altri benefici. Ad esempio, la meta-analisi di Gao e colleghi ha identificato nove prove con 559 partecipanti di cui sei sono stati condotti negli adulti. La terapia con macrolide ha ridotto la frequenza delle esacerbazioni del 58% e la percentuale di pazienti che mostravano esacerbazioni, con lievi miglioramenti nella FEV1 e nella qualità della vita. I macrolidi, tuttavia, sono stati associati a maggiori eventi avversi, come diarrea e disturbi addominali e un aumento del rischio di resistenza agli antibiotici. La perdita dell'udito e gli effetti cardiovascolari sono stati rilevati in altre popolazioni di pazienti, ma non sono stati osservati negli studi sulla bronchiectasia. Una più recente revisione Cochrane ha richiesto ulteriori ricerche per identificare gruppi di pazienti specifici che

sono più responsivi ai macrolidi. Una dichiarazione di consenso del 2016 dell'European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) della European Respiratory Society (ERS), sulla base di un'indagine condotta su oltre 100 esperti di bronchiectasia e oltre 1000 pazienti, ha identificato come una priorità l'identificare "ulteriori studi per definire la popolazione ottimale di pazienti che possa beneficiare della terapia con macrolidi a lungo termine".

L'identificazione dei pazienti che beneficiano dei macrolidi è stata identificata come una priorità chiave della ricerca di approcci terapeutici validati per la bronchiectasia. Le attuali linee guida della European Respiratory Society suggeriscono di considerare i macrolidi per i pazienti senza infezione da *Pseudomonas aeruginosa* con una storia di almeno tre esacerbazioni nell'anno precedente. Questa metanalisi cerca di riassumere le evidenze cliniche di un potenziale beneficio della terapia con macrolidi per il paziente broncoectasico.

Questo studio ha effettuato una ricerca su MEDLINE, Embase, il Cochrane Central Register of Controlled Trials e Web of Science degli studi clinici presenti dal 1 gennaio 2000 al 30 settembre 2018. Non sono state applicate restrizioni linguistiche. Le ricerche sono state integrate con la revisione degli elenchi di riferimento e dall'esame delle precedenti meta-analisi e linee guida. Sono stati esclusi gli studi chiaramente non ammissibili basati solo su una revisione astratta. Sono stati identificati 234 riferimenti unici, di cui tre studi controllati randomizzati hanno confrontato il trattamento a lungo termine con antibiotici macrolidi (>3 mesi di durata) rispetto al placebo e hanno avuto come risultato primario la riduzione delle esacerbazioni. Né i singoli studi né le meta-analisi esistenti hanno riportato l'efficacia dei macrolidi nelle diverse sottopopolazioni.

Sono stati identificati 234 studi potenzialmente ammissibili. Dopo l'esclusione di 231 manoscritti che non soddisfacevano i criteri di inclusione, sono stati inclusi tre studi in doppio cieco, randomizzati, controllati con un totale di 341 partecipanti. Questi studi sono stati condotti nei Paesi Bassi, in Nuova Zelanda e in Australia. Due prove hanno confrontato l'azitromicina e il placebo, mentre il terzo test ha confrontato l'eritromicina contro il placebo. I partecipanti assegnati casualmente al trattamento o al placebo avevano un'età compresa tra i 18 e gli 80 anni (mediana 64 anni, IQR 57-69) e 222 (65%) di 341 pazienti erano di sesso femminile. Questi studi hanno incluso 173 pazienti trattati con macrolide e 168 pazienti trattati con placebo.

La terapia con macrolide a lungo termine è stata associata a una marcata riduzione della frequenza delle esacerbazioni (IRR 0,49, 95% CI 0,36-0,66; $p < 0,0001$) rispetto al placebo.

La risposta ai macrolidi è stata significativa per la maggior parte dei sottogruppi e nessuna delle analisi dei sottogruppi ha mostrato interazioni significative.

Le stime dell'IRR hanno suggerito una migliore risposta (cioè una riduzione della frequenza delle esacerbazioni) con l'aumentare dell'età, per gli estremi dell'indice di massa corporea (BMI), per pazienti con aumenti indici di infiammazione sistematica (concentrazione della proteina C-reattiva) e nei pazienti con uno-due esacerbazioni all'anno, ma i valori di interazione p non erano significativi.

Concentrandosi in particolare sui gruppi di pazienti in cui le attuali linee guida consigliano il trattamento dei macrolidi (cioè i pazienti con meno di tre esacerbazioni all'anno e i pazienti con infezione da *P. aeruginosa*), non è stata trovata alcuna differenza significativa nell'IRR tra diversi strati della frequenza di esacerbazione della linea di base (p interaction=0,86). Il numero di eventi che richiedevano il trattamento era 10 per i pazienti con quattro o più esacerbazioni nell'anno precedente, 17 per pazienti con tre esacerbazioni nell'anno precedente e 15 per i pazienti con una storia di una o due esacerbazioni nell'anno precedente. La risposta al macrolide è stata significativa nei pazienti con (IRR 0,36, 95% CI 0,18-0,72; $p = 0,004$) e senza (0,53, 0,38-0,74; $p < 0,0001$) infezione da *P. aeruginosa*. In un'analisi post-hoc, la risposta non ha mostrato alcuna interazione significativa basata sui risultati della cultura dell'espettorato. L'H influenzae è stato il secondo agente patogeno più frequentemente riscontrato e l'analisi post-hoc di questo sottogruppo non ha mostrato alcuna risposta differenziale (0,40, 0,10-1,69; $p = 0,21$).

Il tempo trascorso alla prima esacerbazione è stato notevolmente prolungato con il trattamento dei macrolidi (rapporto di rischio 0,46, 95% CI: 0,34-0,61; $p < 0,0001$). Il modello

ha calcolato come tempo mediano alla prima esacerbazione 98 giorni nei gruppi placebo e 280 giorni nei gruppi trattati con macrolide.

È stato osservato un miglioramento significativo nella qualità della vita con il trattamento con macrolidi rispetto al placebo (punteggio SGRQ aumentare di 2,93 punti, 95% CI 0,03-5,83; $p=0,048$). La causa della bronchiectasia (cause idiopatiche o post-infettive rispetto ad altre cause) è stata il fattore con la più forte associazione con il miglioramento della qualità della vita, con un'interazione significativa ($p=0,035$).

I valori numerici crescenti dei punteggi SGRQ (indicativi del miglioramento della qualità della vita) sono stati osservati in pazienti più anziani, in partecipanti di sesso femminile, ex fumatori, utilizzatori di corticosteroidi inalati e pazienti con BMI superiori a 30 kg/m², con una concentrazione di proteine C-reattiva superiore a 10 mg/mL, e con FEV1 inferiore al 50% del previsto. I macrolidi non sono stati associati a un miglioramento significativo della FEV1 (aumentata di 67 mL a 1 anno, dal 95% CI:22 a 112; $p=0,14$). I maggiori miglioramenti numerici della FEV1 sono stati osservati in pazienti con tre esacerbazioni nell'anno precedente (163 mL, CI: 37 a 290), cause diverse da quelle idiopatiche o post-infettive (286 mL, CI: -11 a 583), un'inflammatione sistemica più elevata (253 mL, CI:119 a 388) ed infezione da P aeruginosa (171 mL, CI: -128 a 469).

Questo studio descrive la prima metanalisi dei dati dei singoli pazienti con bronchiectasia trattati con macrolidi a lungo termine. Considerando i 341 pazienti arruolati in studi clinici randomizzati, il trattamento con macrolidi per 6-12 mesi ha mostrato una riduzione della frequenza delle esacerbazioni rispetto placebo. Ulteriori benefici della terapia sembrano essere il prolungamento del tempo alla prima esacerbazione e significativi miglioramenti nella qualità della vita. La funzione polmonare invece non è stata migliorata in modo significativo. Hanno tratto beneficio dalla terapia differenti sottogruppi, inclusi pazienti non attualmente considerati da trattare con macrolidi secondo le linee guida.

Questi dati suggeriscono che la terapia con macrolidi è altamente efficace nel ridurre la frequenza delle esacerbazioni nella bronchiectasia. Data la forte evidenza che le esacerbazioni contribuiscono alla morbilità e alla mortalità a lungo termine nella bronchiectasia, i macrolidi devono essere considerati in pazienti con esacerbazioni frequenti o gravi. Le attuali linee guida sulla bronchiectasia raccomandano antibiotici inalati come trattamento di prima linea per i pazienti con infezione da P aeruginosa ed esacerbazioni frequenti. Tenuto conto dell'elevato livello di efficacia dei macrolidi nel ridurre le esacerbazioni nel sottogruppo con infezione da P aeruginosa e i dati equivoci sull'efficacia degli antibiotici inalati, i macrolidi potrebbero essere considerati come prima linea terapia per i pazienti con infezione da P aeruginosa. L'entità del beneficio era simile nei pazienti con una o due esacerbazioni all'anno ed in quelli con tre esacerbazioni all'anno, in cui i macrolidi sono raccomandati dalle linee guida internazionali. Questa constatazione suggerisce una discussione individualizzata dei rischi e dei benefici dei macrolidi, considerando che i macrolidi hanno effetti collaterali ed il potenziale per indurre resistenza agli antimicrobici. Non sono stati identificati studi con una durata del trattamento superiore a 1 anno e quindi l'efficacia e la sicurezza a lungo termine dei macrolidi è sconosciuta.

Parole chiave:

Macrolidi; Terapia; Bronchiectasia.

Conflitto di interessi:

JDC ha dichiarato di ricevere fondi compensazioni per consulenze da Glaxosmithkline, Boehringer-Ingelheim, Astrazeneca, Pfizer, Bayer Healthcare, Grifols, Napp, Aradigm e Insmmed.

Gli altri autori non hanno dichiarato conflitti d'interessi rilevanti.

Riferimenti bibliografici:

James D Chalmers, Wim Boersma, Mike Loneran, Lata Jayaram, Megan L Crichton, Noel Karalus, Steven L Taylor, Megan L Martin, Lucy D Burr, Conroy Wong, Josje Altenburg

Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis.

Lancet Respir Med 2019, Published Online August 9, 2019; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30191-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30191-2)

Valutazione "real-world" dei modelli terapeutici e dei risultati clinici in pazienti con melanoma avanzato: risultati di uno studio di coorte, retrospettivo*A cura della Prof.ssa Emanuela Salvatorelli*

La percentuale di sopravvivenza a 5 anni per pazienti con melanoma avanzato è inferiore al 22,5%. Le prime chemioterapie e l'immunoterapia con citochine venivano utilizzate principalmente a scopo palliativo, senza nessun beneficio in termini di sopravvivenza. Negli ultimi 10 anni, sono stati approvati nuove terapie più efficaci: farmaci inibitori BRAF (con o senza associazione con inibitori MEK) e anticorpi inibitori dei checkpoint immunitari (anti-CTLA4 e anti-PD1). Ipilimumab, un anticorpo monoclonale contro CTLA-4, è in grado di aumentare la sopravvivenza globale (OS) in pazienti con melanoma avanzato. Anche pembrolizumab e nivolumab, anticorpi anti-PD-1, hanno dimostrato risultati più efficaci in termini di risposta e di sopravvivenza rispetto a ipilimumab e a chemioterapia convenzionale. Gli studi clinici KEYNOTE e CheckMate, su pembrolizumab e nivolumab, hanno dimostrato un miglioramento in termini di risposta, di OS e di sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alle chemioterapie convenzionali e a ipilimumab. Inibitori BRAF e inibitori MEK (da soli o in combinazione) sono risultati più efficaci della chemioterapia, ma non sono mai stati confrontati con anti-PD1 in monoterapia. Un effetto sinergico è stato osservato nella combinazione tra inibitori dei checkpoint immunitari e farmaci BRAF inibitori in pazienti con melanoma non resecabile e/o metastatico. In particolare, è stato evidenziato un miglioramento della sopravvivenza e della risposta nei pazienti che ricevevano doppia terapia con ipilimumab e nivolumab rispetto a monoterapia. Whitman et al., furono i primi a condurre un'analisi retrospettiva sui diversi modelli terapeutici e sui relativi risultati clinici in pazienti con melanoma avanzato in trattamento con terapia di prima linea (1L): gli autori hanno osservato che pazienti trattati con ipilimumab, monoterapie anti-PD1 e inibitori di BRAF/MEK erano quelli che presentavano esiti clinici più favorevoli.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare, in condizioni di reale pratica clinica, l'andamento della scelta terapeutica per pazienti con melanoma avanzato; in particolare gli autori riportano informazioni su: i) tipo di trattamento; ii) eventuali cause della sospensione della terapia; e iii) risultati clinici.

Lo studio, di tipo retrospettivo, osservazionale e descrittivo, ha raccolto dati dal 1 gennaio 2014 al 31 dicembre 2016, ottenuti da cartelle cliniche elettroniche (EHR) USON, attraverso uno specifico database oncologico (iKM). Il termine del follow-up è stato il 31 dicembre 2017 o fino a data dell'ultima visita o a morte del paziente. Su un totale di 13.950 pazienti adulti con melanoma avanzato, solo 484 soddisfacevano i criteri di inclusione per lo studio (32% con metastasi cerebrali, 12,6% con ECOG performance status ≥ 2). L'età media dei pazienti era pari a 65 anni e il 66,7% erano uomini. I pazienti sono stati stratificati in base al regime di prima linea (1L), seconda linea (2L), terza linea e oltre (3L+). I risultati fanno riferimento alla popolazione complessiva e ai diversi sottogruppi di trattamento: monoterapia anti-PD1, combinazione BRAF/MEK, ipilimumab in monoterapia, ipilimumab/nivolumab, monoterapia inibitori BRAF o MEK, o altro. La OS è stata calcolata dall'inizio del trattamento fino alla data del decesso o fino all'ultima visita; il *time-to-next-treatment* (TTNT) come tempo che intercorreva tra la terapia precedente e l'inizio della nuova; la PFS come l'intervallo di tempo tra l'inizio del trattamento e la progressione della malattia.

I pazienti (75,8% con malattia allo stadio III o IV) sono stati stratificati in base al tipo di terapia 1L: 24,2% pembrolizumab, 12,8% nivolumab, 37,0% monoterapia anti-PD1, 26,4% monoterapia con ipilimumab, 19,8% combinazione BRAF/MEK, 6,4% monoterapia BRAF o MEK, 4,1% ipilimumab/nivolumab e 6,2% altri regimi. Tra i diversi gruppi di trattamento sono state identificate differenze, anche significative, nelle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti rispetto ai valori basali. Ad esempio, i pazienti trattati con monoterapia anti-PD1 o con ipilimumab erano quelli più anziani ($P < 0,001$). Tra i pazienti positivi a BRAF, il 96,9% aveva ricevuto combinazione BRAF-MEK, mentre solo una piccola percentuale di pazienti aveva ricevuto monoterapia anti-PD1 (21,2%) o ipilimumab (21,1%). La coorte di pazienti positiva a

BRAF in ciascun sottogruppo di trattamento era così distinta: 21,2% in monoterapia anti-PD1; 21,1% con ipilimumab; 30,0% con ipilimumab/nivolumab; 96,6% BRAF/MEK; e 90,3% con monoterapia BRAF o MEK. Differenze significative ($P=0,005$) sono state osservate tra i pazienti con elevati livelli di LDH a seconda del tipo di trattamento: livelli maggiori per pazienti trattati con darafenib/ipilimumab/trametinib o carboplatino/paclitaxel o dabrafenib/ipilimumab o dabrafenib/nivolumab; livelli più bassi con monoterapia con ipilimumab. La presenza di metastasi cerebrali differiva tra i pazienti a seconda del trattamento 1L ($P=0,001$): 39,6% con inibitori di BRAF/MEK vs 24,0% con monoterapia anti-PD1. Prima della terapia 1L, il 29,5% dei pazienti aveva ricevuto radiazioni e il 64,1% chirurgia, ma questo non comportava differenze nei diversi sottogruppi. Durante il periodo dello studio, 451 pazienti (93,2%) hanno interrotto il trattamento di 1L: il 33,0% a causa di progressione della malattia, il 16,6% per tossicità correlata al trattamento e il 12,2% a causa di morte. I pazienti che più frequentemente interrompevano la terapia erano quelli trattati con monoterapia BRAF/MEK (29,0%). Un andamento simile era stato osservato anche nei pazienti che sospendevano il trattamento di 2L, soprattutto a causa di progressione: 82% per pazienti con ipilimumab in monoterapia, 57,3% con BRAF/MEK, 48,4% in monoterapia BRAF o MEK, 45,0% con ipilimumab/nivolumab e 28,5% con anti-PD1. I pazienti che passavano a terapia di 3L erano per il 34,9% in trattamento con anti-PD1, per il 16,3% con combinazione BRAF/MEK e per il 48,8% con altri regimi. I risultati clinici, ottenuti dallo studio includevano: i) mediana OS di 20,7 mesi (OS a 12 e 24 mesi di 62,7% e 47,6%, rispettivamente); mediana PFS di 4,9 mesi (PFS a 12 e 24 mesi di 29,1% e 18,2%, rispettivamente); e iii) mediana TTNT di 5,8 mesi. Un'analisi univariata ha permesso di identificare alcuni fattori predittivi per la OS: ECOG e BMI all'inizio del trattamento 1L; fumo; livelli di albumina, AST e LDH; metastasi ossee, cerebrali ed epatiche; precedenti interventi chirurgici; tipo di trattamento 1L. Fattori predittivi per PFS includevano ECOG, fumo, metastasi cerebrali ed epatiche e precedente radioterapia, e alcuni di questi erano predittivi per entrambi OS e PFS (come metastasi cerebrali).

In conclusione, i risultati del presente studio forniscono informazioni sulle caratteristiche dei pazienti, sulle diverse opzioni di trattamento ed i relativi risultati. Ad esempio, sono stati inclusi nella valutazione anche quei pazienti che per comorbidità, caratteristiche sfavorevoli o presenza di metastasi cerebrali, sono stati esclusi nei precedenti studi clinici. Altri recenti studi "real-world" avevano dimostrato che nel 56,8% dei pazienti americani il melanoma metastatico era diagnosticato dopo i 55 anni e che il 62,5% di questi erano uomini. Anche questo studio ha confermato tale tendenza. Nei trattamenti di 1L (soprattutto immunoterapie e terapie dirette su BRAF), solo il 20% dei pazienti che aveva ricevuto monoterapia anti-PD1 o ipilimumab era positivo a mutazione BRAF, suggerendo come il clinico fosse propenso alla somministrazione di immunoterapia anche nei pazienti senza mutazione. Questa scelta potrebbe essere stata giustificata dal peso del tumore del paziente e dalla necessità di avere una rapida risposta. I trattamenti con inibitori del checkpoint immunitario e combinazioni BRAF/MEK sono quelle più innovative e più frequentemente utilizzate. Un'analisi retrospettiva di Ma et al. ha dimostrato che negli Stati Uniti, tra i pazienti con melanoma metastatico trattati tra gennaio 2011 e agosto 2013, il 39% aveva ricevuto ipilimumab, 35% vemurafenib, 19% temozolomide e 7% dacarbazina. Altri autori avevano riportato che i regimi di 1L più comuni nell'arco temporale del febbraio 2017 erano quelli con ipilimumab (34%), monoterapia con anti-PD1 (26%) e inibitori BRAF/MEK (20%). Questo andamento della scelta terapeutica osservato in entrambe le analisi retrospettive, probabilmente riflette i progressi ottenuti nel panorama terapeutico per il melanoma, in particolare dopo l'approvazione nel 2014 di farmaci anti-PD1. La progressione della malattia è stata la causa più frequente di interruzione di terapia di 1L, fatta eccezione per la terapia con ipilimumab/nivolumab. In uno studio di fase III, randomizzato in doppio cieco, pazienti che ricevevano ipilimumab/nivolumab riportavano più frequentemente eventi avversi di grado 3 o 4 rispetto a quelli che avevano ricevuto entrambi i trattamenti in monoterapia (55% ipilimumab/nivolumab, vs 16,3% con nivolumab da solo e vs 27,3% con ipilimumab da solo). Purtroppo, il ridotto numero dei pazienti ne ha limitato la valutazione dei risultati clinici. Alcuni studi precedenti hanno dimostrato che le monoterapie anti-PD1 sono più efficaci rispetto alla chemioterapia e alla monoterapia anti-CTLA4 in pazienti con melanoma avanzato. In uno studio tedesco, pazienti senza metastasi cerebrali trattati con immunoterapia di prima linea (principalmente ipilimumab) tra il 2011 e il 2014, riportavano una maggiore OS (mediana 35 mesi). Tra i pazienti con metastasi cerebrali, la sopravvivenza era maggiore in quelli che avevano ricevuto una terapia mirata (mediana 14 mesi). La sopravvivenza globale osservata in

questo studio "real-world", è stata di 20,7 settimane, una mediana coerente con altri studi. La durata del follow-up, seppur limitatamente, ha permesso alcuni confronti, ma solo studi futuri potranno essere utili per monitorare questi pazienti e per valutare meglio gli esiti clinici. Questo tipo di studio ha comunque dei limiti: ad esempio i metodi e gli strumenti per la standardizzazione della raccolta dati e le valutazioni cliniche potrebbero essere state influenzate dal sistema iKM, utilizzato soprattutto per motivi clinici e non solo a scopo di ricerca. Infatti i dati raccolti sono quelli esclusivi del database USON e pertanto i risultati non possono avere una valenza generale per tutta la popolazione americana. La valutazione retrospettiva, comunque, fornisce informazioni sulla tendenza del tipo di trattamento scelto e sui risultati clinici. Infatti, le terapie più utilizzate sono quelle con gli inibitori del checkpoint immunitario e gli inibitori BRAF e la differenza nella scelta del trattamento dipende dalle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti: presenza della mutazione BRAF, età avanzata, elevati livelli di LDH e presenza di metastasi cerebrali.

In conclusione, i risultati di questo studio sono in linea con quelli ottenuti in precedenti studi clinici, in cui erano stati esclusi pazienti con scarso performance status o metastasi cerebrali. Futuri outcomes di confronto potrebbero consentire la valutazione delle differenze tra i diversi sottogruppi di trattamento, nonché di identificare i fattori che potrebbero influenzare la scelta della terapia per pazienti con melanoma metastatico.

Riferimento bibliografico:

Cowey CL, Liu FX, Boyd M, Aguilar KM, Krepler C. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among patients with advanced melanoma: A retrospective, community oncology-based cohort study (A STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(28):e16328.

Parole chiave: studio di coorte, immunoterapia, cartelle cliniche informatizzate, melanoma, sopravvivenza.

Conflitto di interessi: non riportati.

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)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Giulia Valdiserra (Azienda Ospedaliera e Univ. di Pisa)

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@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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