

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Rischio di ictus associato all'uso di FANS

Park K, Bavry AA

Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Vasc Health Risk Manag 2014; 10:25-32

RIASSUNTO

Introduzione

Subito dopo la commercializzazione degli inibitori selettivi della COX-2 (coxib), hanno cominciato a emergere problematiche di safety. I ritiri di diversi coxib si sono basati su studi che avevano dimostrato un aumento significativo del rischio di eventi avversi cardiovascolari. In seguito all'emergere di queste evidenze e alla revoca dell'AIC di questi prodotti, si è osservata una significativa diminuzione della loro prescrizione, con un concomitante aumento nella prescrizione di agenti antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi di circa il 20%. Attualmente, ibuprofene è tra i FANS OTC più usati negli Stati Uniti.

In seguito al ritiro di rofecoxib e valdecoxib, sono stati condotti studi volti a valutare un potenziale rischio cardiovascolare dei FANS non selettivi. Tuttavia, la maggior parte delle analisi si è focalizzata sull'infarto miocardico (IM) o su end point cardiovascolari compositi comprendenti IM, ictus e/o insufficienza cardiaca. L'ictus è una causa comune di morbilità e mortalità nella popolazione generale ed è stato suggerito un ruolo dei FANS come fattori di rischio. L'articolo discute le evidenze a favore di un'associazione tra FANS selettivi e non selettivi e il rischio di ictus.

Revisione della letteratura

Gran parte delle indicazioni iniziali a favore di un'associazione tra FANS e rischio cardiovascolare provenivano da studi prospettici non specificamente progettati per valutare gli eventi vascolari avversi. La maggior parte di questi studi era concentrata principalmente sul confronto dell'efficacia di vari FANS riguardo alla prevenzione degli adenomi del colon, degli effetti collaterali gastrointestinali o della demenza. In questi primi studi, che hanno portato al ritiro di rofecoxib e valdecoxib, il rischio di eventi cardiovascolari, in particolare di IM, era evidente. Tuttavia, l'incidenza assoluta di eventi di ictus rispetto agli eventi coronarici era significativamente inferiore, rendendo così difficile l'interpretazione delle analisi. Il trial APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*), nel 2005, ha documentato relativamente pochi eventi di ictus, e ha dimostrato una tendenza verso un aumento del rischio di ictus con rofecoxib che tuttavia non raggiungeva la significatività statistica. Il trial APC

(*Adenoma Prevention with Celecoxib*) ha valutato l'uso di 400 mg o 800 mg di celecoxib per la prevenzione degli adenomi coloretali. È stato definito un end point cardiovascolare composito, quindi non è stata eseguita un'analisi specifica per l'ictus. L'incidenza di ictus negli utilizzatori di basse dosi di celecoxib, pari allo 0,4%, non era differente dal placebo, anche se con la dose più alta di celecoxib l'incidenza saliva allo 0,7%. Questa stessa dose è stata in realtà associata con un minor numero di eventi di ictus nel confronto con diclofenac o ibuprofene in un altro studio. Altre sottoanalisi non hanno dimostrato alcuna associazione sicura tra il rischio di ictus e l'uso di naprossene, celecoxib o rofecoxib.

Poiché il tasso di ictus rilevato negli studi precedentemente citati di FANS sulla demenza e la prevenzione del cancro era insufficiente per eseguire analisi dettagliate, gran parte dei dati che specificamente dimostrano un'associazione tra uso di FANS e ictus si basano su studi osservazionali, che hanno fornito dati non conclusivi, sebbene alcuni studi abbiano suggerito la presenza di un'associazione farmaco-evento. Un primo studio effettuato nel 2003 con oltre 4000 pazienti non ha dimostrato alcun aumento del rischio di ictus emorragico o ischemico con qualsiasi tipo di FANS. Tuttavia, molti altri studi hanno riportato un certo grado di rischio, sebbene l'associazione tra FANS specifici fosse variabile. Il segnale più consistente di rischio elevato è stato osservato con rofecoxib e valdecoxib. Un ampio studio di coorte longitudinale di quasi 75.000 pazienti, che ha valutato il rischio di infarto miocardico e di ictus ischemico, ha riportato che solo rofecoxib era associato a un aumentato rischio di ictus se confrontato con il non uso di FANS, mentre naprossene era effettivamente associato a una diminuzione del rischio. Un altro studio, con oltre 450.000 pazienti studiati in un'analisi caso-controllo innestata, ha trovato che l'uso di rofecoxib ed etoricoxib, ma non di celecoxib, era associato a un rischio aumentato di ictus ischemico. Questo studio ha stimato un eccesso di 21 eventi di ictus per rofecoxib e 41 per etoricoxib per 10.000 persone esposte per anno. È stato anche suggerito che il rischio di ictus possa essere proporzionale al grado relativo di selettività per la COX-2. Uno studio condotto nel 2007 ha analizzato oltre 300.000 pazienti, categorizzando i FANS come scarsamente selettivi (naprossene e ibuprofene), moderatamente selettivi (etodolac, meloxicam, celecoxib e nabumetone) e altamente selettivi (rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib e lumiracoxib). Gli autori hanno osservato che l'incidenza di ictus aumentava proporzionalmente al grado di selettività per la COX-2 e che l'uso di agenti altamente selettivi era significativamente associato a un rischio maggiore di ictus rispetto agli agenti poco selettivi. Un altro studio

osservazionale ha dimostrato un aumento di circa tre volte del rischio di ictus ischemico quando si utilizzavano agenti selettivi rispetto ad agenti non selettivi.

Poiché la questione dell'associazione tra FANS e rischio di eventi vascolari rimane aperta, alcune recenti metanalisi hanno cercato di caratterizzare meglio l'associazione attraverso analisi combinate. La valutazione di questi dati dimostra ancora una volta la scarsità di eventi di ictus. In una network metanalisi del 2011, dei 31 studi inclusi, 26 fornivano informazioni sull'incidenza di ictus, con soli 337 eventi osservati. È interessante notare che rofecoxib e celecoxib avevano le stime più piccole di rischio per l'ictus, mentre ibuprofene e diclofenac erano associati con il rischio più alto. In una recente metanalisi pubblicata da *Coxib and the traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration* a maggio 2013, i ricercatori non hanno trovato alcuna associazione tra qualsiasi tipo di FANS e gli eventi di ictus quando si confrontavano i coxib con placebo, diclofenac, ibuprofene o naprossene, anche se, ancora una volta, si era verificato un numero relativamente scarso di eventi. Un'ampia metanalisi sui coxib ha anche dimostrato nessun aumento del rischio di ictus in oltre 85.000 pazienti da 40 studi che includevano confronti con il placebo o FANS non selettivi. Un'altra metanalisi limitata ad analizzare il rischio di ictus ha trovato per rofecoxib e diclofenac il più alto rischio di ictus ischemico, ma gli autori hanno osservato che i singoli dati erano insufficienti per determinare l'effetto della dose o della durata nei vari studi.

Rischio specifico per FANS

Sebbene la letteratura generale suggerisca una possibile associazione tra rischio di ictus e uso di FANS, il rischio, se presente, di uno specifico FANS non è ancora definito. Si hanno evidenze che la selettività COX-2 è direttamente proporzionale all'aumento del rischio di ictus, tuttavia i dati su celecoxib, l'unico agente COX-2 selettivo rimasto disponibile sul mercato americano, sono forse troppo contrastanti per trarre conclusioni; in alcuni studi non è stata evidenziata alcuna associazione, in confronto ad agenti scarsamente selettivi, in altri studi osservazionali che hanno specificamente studiato l'esposizione a celecoxib non è emerso alcun aumento del rischio rispetto ai non utilizzatori di FANS.

Per i FANS non selettivi, sono necessarie ulteriori indagini, a causa di dati incoerenti. Forse il miglior esempio della mancanza di chiarezza si ha per quanto riguarda naprossene. Uno studio del 2000 di tossicità gastrointestinale associata a FANS ha suggerito un possibile effetto protettivo di naprossene rispetto a rofecoxib sul rischio di IM, forse dovuto alla sua quasi completa inibizione COX-1 ad alto dosaggio. Tuttavia, anche se alcuni studi osservazionali non hanno mostrato un'associazione tra naprossene e rischio di ictus, altri hanno mostrato segnali di possibile danno con questo agente. Naprossene è stato associato a un significativo aumento della pressione arteriosa, che è un fattore di rischio noto per l'ictus. Due studi hanno osservato come l'uso di naprossene

fosse associato a un elevato rischio di ictus. A complicare ulteriore il quadro, diverse metanalisi hanno usato naprossene come gruppo di riferimento per il confronto con altri FANS, sia selettivi che non selettivi. Pertanto, anche se non è evidente un'associazione definitiva tra uso di naprossene ed eventi di ictus, in base al suo noto effetto sulla pressione sanguigna sarebbe ragionevole aspettarsi una possibile correlazione.

Sottopopolazioni

I pazienti anziani meritano una particolare attenzione, poiché l'uso cronico di FANS aumenta con l'età, e oltre il 40% degli individui di età superiore ai 65 anni utilizza FANS sia OTC che su prescrizione. Gli anziani sono noti per avere un metabolismo alterato, e a causa dell'aumento del rischio di effetti avversi gastrointestinali ed effetti collaterali cardiovascolari da FANS, l'uso di questi farmaci nella popolazione anziana è stato sconsigliato. Anche gli effetti ipertensivi dei FANS possono essere particolarmente rilevanti nei soggetti anziani. Poiché la popolazione continua ad invecchiare e aumenta la richiesta di FANS, è importante valutare il rischio in questo sottogruppo. Alcuni studi hanno specificamente commentato o valutato l'effetto dell'età. Un grande studio di oltre 300.000 veterani ha trovato che l'incidenza di ictus aumentava proporzionalmente al grado di selettività COX-2. Tuttavia, altri due studi non hanno trovato alcuna associazione tra ictus emorragico o ischemico e qualsiasi tipo di FANS non selettivo in coorti per lo più anziane. Pertanto, l'evidenza attuale non supporta un'associazione tra uso di FANS e rischio di ictus negli anziani. Ad ogni modo, anche se sono necessarie ulteriori ricerche all'interno di questa popolazione, l'uso di FANS dovrebbe essere evitato, se possibile, a favore di altri analgesici.

Anche se non esistono dati specifici riguardanti la sicurezza relativa di uso di FANS nelle donne, ogni associazione può essere di particolare interesse a causa del differente rischio di ictus tra i due sessi. Il rischio di ictus nel corso della vita è più alto nelle donne, e questo rischio è anche modificato dall'età: nelle donne il rischio è più basso in giovane età, ma poi aumenta, soprattutto sopra ai 75 anni. Le donne hanno anche più probabilità, in generale, di usare i FANS. Le attuali linee guida raccomandano nelle donne la valutazione del rischio di ictus invece che di IM, per determinare la necessità di aspirina in prevenzione primaria, tenendo in considerazione l'età come fattore modificante. Ciò suggerisce che qualunque forma di associazione tra uso di FANS e rischio di ictus può anche essere influenzata dal sesso. Tuttavia, poiché i dati complessivi su questo argomento sono limitati, le informazioni specifiche sulle donne sono relativamente scarse. Sebbene la maggior parte degli studi non abbia stratificato i risultati per il sesso, il più grande studio osservazionale in più di 450.000 pazienti non ha trovato un'associazione specifica per genere. D'altra parte, altri due studi in donne prevalentemente anziane hanno osservato l'associazione, con il più alto rischio di ictus cor-

relato all'uso di rofecoxib. Tuttavia, questi studi differivano anche nella valutazione del rischio con naprossene: uno ha trovato un aumento del rischio sia con rofecoxib che con naprossene, un altro ha trovato un aumento del rischio con rofecoxib e una riduzione con naprossene.

Conclusioni

Le evidenze iniziali dai trial prospettici che dimostravano un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari avversi ha portato al ritiro di alcuni inibitori selettivi della COX-2. Sebbene i primi dati suggerissero un'associazione con gli eventi ischemici coronarici, l'evidenza di un legame tra FANS e ictus rimane fonte di dibattito.

Al momento quindi, non è possibile fornire raccomandazioni definitive per quanto riguarda l'uso dei FANS rispetto al rischio di ictus. Tuttavia, dovrebbero essere considerati analgesici alternativi quando possibile, in particolare negli anziani, e se si utilizzano i FANS la durata deve essere la più breve possibile.

Gli studi futuri dovrebbero concentrarsi sulla valutazione ulteriore del rischio di eventi vascolari specifici, come il rischio di ictus con specifici FANS, sia selettivi che non selettivi.

Benefici clinici dell'uso delle cartelle mediche elettroniche

Spoelstra SL, Given BA, Given CW, et al.

Clinical benefits of electronic health record use: national findings

Health Serv Res 2014; 49:392-404

RIASSUNTO

Introduzione

L'*Health Information Technology for Economic and Clinical Health (HITECH) Act* del 2009 è stato disegnato per supportare la diffusione delle tecnologie di informazione sanitaria al fine di migliorare la cura del paziente. L'*HITECH Act* promuove l'uso razionale delle cartelle cliniche elettroniche (CCE) interoperabili in tutto il sistema di assistenza sanitaria negli Stati Uniti come obiettivo critico di interesse nazionale. L'uso razionale è definito come uso della tecnologia delle CCE e degli applicativi di supporto certificati (ad esempio, strumenti per la prescrizione elettronica, link ai risultati degli esami strumentali o di laboratorio, alert per le prescrizioni di farmaci potenzialmente interagenti) in modo appropriato ed efficace, garantendo lo scambio elettronico di informazioni sanitarie e la messa a disposizione al Sistema Sanitario Nazionale dei dati sulla qualità delle cure e altre misure.

Il concetto di uso razionale poggia sui 5 pilastri, cioè le priorità degli obiettivi di politica sanitaria:

1. migliorare la qualità, la sicurezza, l'efficienza e ridurre le disparità sanitarie;
2. coinvolgere pazienti e famiglie nella loro salute;
3. migliorare il coordinamento delle cure;
4. promuovere la salute del singolo e della popolazione;
5. assicurare adeguata privacy e protezione delle informazioni sanitarie personali.

Capire il punto di vista del medico circa l'impatto delle CCE è importante per valutare e sostenere i progressi verso gli obiettivi formulati da HITECH. La percezione del medico è un fattore chiave nella decisione di adottare e utilizzare le CCE.

Molte informazioni sulle esperienze di CCE dei medici sono su base aneddotica o di studi su singoli gruppi di specialisti o in singoli contesti locali. Ci sono pochi dati recenti rappresentativi a livello nazionale sulla percezione del medico circa l'impatto delle CCE e di come le esperienze dei medici con le CCE differiscono in base alle caratteristiche di questo strumento.

Questo studio ha utilizzato dati di indagini rappresentative a livello nazionale per esaminare le percezioni dei medici che usano le CCE, in particolare la misura in cui i medici ne hanno riferito benefici clinici, e se i benefici percepiti variavano in base a due caratteristiche delle CCE: se il loro sistema di CCE rispondeva ai criteri di uso razionale e la durata dell'esperienza con qualsiasi CCE, ipotizzando che questi due fattori abbiano associazioni positive indipendenti con la probabilità di riportare benefici clinici.

Metodi

Sono stati utilizzati i dati di due indagini rappresentative a livello nazionale di medici di medicina generale negli Stati Uniti: (1) la *National Ambulatory Medical Care Survey* (NAMCS) del 2011, un'indagine via posta da cui sono state ottenute le caratteristiche degli ambulatori e se venivano utilizzate CCE; (2) uno studio di follow-up via posta elettronica, la *NAMCS Physician Workflow Survey*, che ha chiesto ai medici intervistati informazioni circa le loro attitudini e le esperienze con le CCE. Questa analisi si è concentrata sulla percezione di chi aveva adottato CCE per quanto riguarda i benefici clinici del loro impiego, utilizzando le informazioni raccolte dal questionario. Così, l'analisi si è limitata agli intervistati che hanno utilizzato una cartella clinica elettronica presso la propria sede nel 2011 (n=1793).

Dopo aver escluso le osservazioni con dati mancanti su variabili chiave indipendenti, la dimensione finale del campione era 1727.

Le percezioni del medico dei benefici delle CCE sono state valutate in base alle risposte a 10 domande. Le principali variabili indipendenti di interesse erano (1) se la CCE adottata dal medico rispondeva ai criteri di uso razionale (No vs Sì) e (2) la durata dell'esperienza con qualsiasi sistema di CCE (<1 anno vs ≥2 anni).

Risultati

Dei medici che avevano adottato una CCE, il 76% ha riferito che il loro strumento rispondeva ai criteri di utilizzo razionale e otto su dieci hanno riferito 2 o più anni di esperienza con un sistema di CCE.

Quasi 8 su 10 medici con CCE riportavano che, nel complesso, l'uso della cartella clinica elettronica migliorava l'assistenza ai pazienti (78%), mentre c'era variabilità nella misura in cui i medici che avevano adottato una CCE riferivano i nove vantaggi specifici (**Tabella 1**). La maggioranza ha riportato che l'uso delle CCE aiuta ad accedere alle informazioni del paziente a distanza (81%), avvisa di un potenziale errore terapeutico (65%) e avverte in caso di valori di laboratorio critici (62%).

Controllando per le caratteristiche del medico e dell'ambulatorio, il fatto che la cartella clinica elettronica soddisfacesse i criteri di uso razionale e gli anni di esperienza con le CCE erano indipendentemente associati a una maggiore probabilità di riportare benefici clinici. Ad esempio, i medici con CCE rispondenti ai criteri di uso razionale avevano una probabilità di 9,9 punti percentuali più alta di riportare un miglioramento complessivo della cura del paziente, e i medici con 2 o più anni di esperienza con le CCE erano 25,4 punti percentuali più propensi a riferire questo risultato.

Discussione

I criteri di uso razionale richiedono che le CCE includano applicativi ritenuti fondamentali per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria, come l'acquisizione di dati essenziali del paziente, la prescrizione elettronica e gli strumenti di supporto alle decisioni cliniche. L'utilizzo di

Tabella 1 Caratteristiche delle cartelle cliniche elettroniche (CCE) e benefici clinici negli ambulatori medici che ne fanno uso (n=1727).

Medici che hanno riportato che l'uso delle CCE ha comportato benefici clinici	
Complessivamente, migliorano la cura del paziente	78%
Facilitano l'accesso alle informazioni cliniche del paziente (ad esempio, da casa)	81%
Segnalano casi di potenziale errore medico	65%
Segnalano casi di valori di laboratorio critici	62%
Aiutano a prescrivere farmaci inseriti nei prontuari	46%
Ricordano di fornire assistenza preventiva (ad esempio, per vaccini o per lo screening del cancro)	47%
Ricordano di fornire le cure ai pazienti con condizioni croniche secondo le indicazioni delle linee guida	45%
Aiutano a richiedere meno test grazie all'immediata disponibilità dei risultati degli esami	37%
Aiutano a identificare i test necessari (come per HbA1c o colesterolo LDL)	33%
Facilitano la comunicazione diretta al paziente (ad esempio, tramite e-mail)	30%

una CCE con queste caratteristiche era significativamente associata alla segnalazione di vantaggi clinici.

È stato anche trovato che l'esperienza con le CCE era associata a una maggiore probabilità di riportare benefici. I risultati possono riflettere una sorta di curva di apprendimento: nel corso del tempo i medici possono integrare la CCE sempre più pienamente nel loro flusso di lavoro e possono essere più attrezzati per utilizzare le funzionalità avanzate di una CCE. I risultati potrebbero anche supportare un fenomeno di "early adopter", per cui i medici che erano più propensi ad attribuire benefici clinici alle CCE avevano adottato le CCE in tempi più precoci. Infine, i medici che non hanno sperimentato benefici immediati delle CCE possono aver smesso di utilizzarle.

Nel 2011, la maggior parte dei medici che utilizzavano CCE avevano sistemi che soddisfacevano i criteri di uso razionale e avevano almeno 2 anni di esperienza con una qualsiasi CCE. La maggioranza di questi medici ha riferito che l'uso di CCE ha portato ad una serie di benefici clinici e al miglioramento della cura del paziente.

Over-aderenza alle terapie chemioterapiche orali e ai targeted agents

Spoelstra SL, Given BA, Given CW, et al.
Issues related to overadherence to oral chemotherapy or targeted agents
Clin J Oncol Nurs 2013; 17: 604-9

RIASSUNTO

Introduzione

L'utilizzo della chemioterapia orale e della *target therapy* modifica il trattamento farmacologico del cancro, consentendo ai pazienti l'auto-somministrazione delle cure a casa. Di conseguenza, l'aderenza del paziente al regime oncologico orale prescritto diventa un aspetto critico affinché l'efficacia del trattamento oncologico non venga compromessa.

Nonostante gli specialisti facciano del loro meglio, l'aderenza terapeutica è un problema diffuso e può essere particolarmente importante per i pazienti affetti da cancro in terapia con farmaci oncologici orali.

Una revisione degli studi oncologici sulla scarsa aderenza alle terapie, o sull'assunzione di quantità inferiori di farmaco rispetto a quelle prescritte, ha mostrato che la percentuale di aderenza oscilla tra il 20 e l'80%. Tre degli studi esaminati segnalano anche casi di over-aderenza o assunzione delle terapie in quantità superiore a quelle prescritte.

L'over-aderenza può rappresentare un problema clinico significativo perché potrebbe portare ad un aumento dei sintomi legati agli effetti indesiderati del trattamento, di eventi avversi di gravità differente fino alla morte o del tasso di interruzione del trattamento, tutte situazioni che potrebbero diminuire l'efficacia della terapia oncologica. Quindi, lo scopo di questa analisi secondaria di dati era di valutare l'over-aderenza confrontando tre gruppi di aderenza:

- a) pazienti aderenti, che stavano assumendo le dosi prescritte di farmaci orali;
- b) pazienti con over-aderenza, che stavano assumendo dosi superiori a quelle prescritte;
- c) pazienti con under-aderenza, che stavano assumendo dosi inferiori a quelle prescritte.

Utilizzando i tre gruppi, gli autori hanno esaminato caratteristiche, complessità (in regime giornaliero o in cicli di terapia a giorni alterni), localizzazione del cancro, gravità dei principali sintomi al basale e sintomi depressivi. Gli autori hanno anche confrontato, settimana per settimana (durante 2-10 settimane di studio), la serietà dei principali sintomi nei tre gruppi di aderenza. Un altro scopo dell'analisi era di verificare se la gravità dei sintomi era maggiore nei pazienti con over-aderenza rispetto a quelli con aderenza o under-aderenza, e se la percentuale di over-aderenza si evidenziava più frequentemente nei pazienti in regimi terapeutici orali complessi.

Metodi

È stato condotto un trial a tre bracci per determinare gli effetti di un intervento per la gestione dei sintomi e l'aderenza alla terapia. Il personale infermieristico di quattro strutture ha ottenuto il consenso di 119 pazienti, di età uguale o superiore a 21 anni, affetti da tumori solidi, sottoposti a chemioterapia o a *target therapy* orali (non ormonali) nel periodo 2008-2010.

Ai pazienti è stato distribuito il *Symptom Management Toolkit*[®] (SMT), un testo contenente informazioni aggiuntive, scritto in forma di "domande più frequenti" (FAQ), che forniva indicazioni pratiche su come gestire gli effetti collaterali dei farmaci e i sintomi della malattia. Al basale è stata condotta un'intervista telefonica con i pazienti arruolati nei tre gruppi. Gli appartenenti al gruppo 1 (n=40) hanno ricevuto 8 telefonate settimanali da un sistema di risposta vocale automatica (*automated voice response*, AVR). Sono stati determinati l'aderenza alla due terapie e i sintomi, e i soggetti che hanno riferito sintomi classificabili a un livello ≥ 4 su una scala 0-10 per uno qualsiasi dei 15 sintomi sono stati indirizzati alle istruzioni dell'SMT. Nel gruppo 2 (n=39) i pazienti, oltre ad essere stati contattati dal sistema AVR, hanno ricevuto telefonate anche da personale infermieristico specializzato (*advanced practice nurse*, APN) per gestire i sintomi gravi e l'aderenza. Nel gruppo 3 (n=40) i pazienti sono stati contattati per la gestione dell'aderenza da un APN, oltre alle chiamate dal sistema AVR. Per tutti i partecipanti sono state condotte interviste telefoniche finali a dieci settimane per valutare sintomi, depressione e aderenza; ai pazienti è stato poi inviato un questionario di soddisfazione. Sono stati acquisiti dati sulle prescrizioni di farmaci e i dati oncologici sono stati esaminati per l'aggiustamento delle dosi.

Risultati

L'età media dei partecipanti era di 59,6 anni, la maggioranza era costituita da donne caucasiche con cancro al seno, da donne affette da cancro al polmone e al colon. Le tipologie di chemioterapia o *target therapy* consistevano principalmente in capecitabina, erlotinib, lapatinib, imatinib, temozolomide e sunitinib; il 25% dei partecipanti stava assumendo inoltre chemioterapie concomitanti per via endovenosa. All'inizio dello studio quattordici pazienti hanno riferito di non assumere i loro farmaci oncologici come prescritto; tuttavia non si sono evidenziate differenze fra i tre gruppi nell'aderenza ($p=0,3$).

Trentatré pazienti su 100 erano non-aderenti ai loro trattamenti orali. Di questi, 20 erano over-aderenti e i rimanenti 13 under-aderenti. In questo campione, non sono state rilevate differenze fra i tre gruppi di aderenza rispetto a età, sesso, razza, braccio dello studio o gravità dei principali sintomi al basale o punteggi CES-D di depressione. È emersa una differenza tra i tre livelli di aderenza nella localizzazione del tumore ($p<0,01$); infatti le pazienti affette da cancro al seno mostravano più probabilità di over-aderenza (n=15) confrontate con le pazien-

ti affette da cancro al colon o al retto (n=4) o altri tipi di tumore (n=1). Sono state evidenziate differenze anche nella complessità del regime ($p<0,01$) e nel tipo di ciclo terapeutico (continuo; 14 giorni in terapia, 7 senza; 7 giorni in terapia, 7 senza; o altri regimi) ($p<0,01$).

In questo campione, non è emersa alcuna differenza significativa per gruppo di aderenza nel tempo. Tuttavia, i pazienti con over-aderenza potevano presentare sintomi più gravi, così come in presenza di under-aderenza i sintomi erano meno gravi. Per capire questo trend, sono stati esaminati i casi individuali di pazienti over-aderenti. Poiché il numero di occorrenze di over-aderenza aumentava in un singolo paziente, sembrava esserci un aumento nella gravità dei sintomi alla fine dello studio (alla 10a settimana). Nei pazienti che hanno riferito 1-4 occorrenze di over-aderenza, aumentavano i punteggi medi di gravità dei sintomi o il tasso di miglioramento della gravità dei sintomi era più lento rispetto ai pazienti aderenti, riflettendo una possibile influenza dell'over-aderenza sulla gravità della sintomatologia.

Per confermare questo risultato è stata condotta la stessa analisi per l'under-aderenza e i trend hanno mostrato (come previsto) che con l'aumento del numero di occorrenze di under-aderenza diminuiva la gravità dei sintomi al termine dello studio. Ciò era più probabile perché i pazienti che erano under-aderenti e che non assumevano il loro regime completo di terapie oncologiche orali sperimentavano un numero inferiore di sintomi. L'unica eccezione è stata il caso che riferiva over-aderenza in nove contatti telefonici; l'elevata entità della riduzione media nella gravità dei sintomi si registrava partendo da un livello basale alto di serietà. Si noti che il numero di pazienti con over-aderenza era basso (n=20) e questi trend non erano statisticamente significativi per questo campione. Alla fine del periodo di osservazione i punteggi di depressione non differivano tra i gruppi di aderenza ($p=0,72$).

Discussione

Questo studio evidenzia un problema clinico potenzialmente significativo nei pazienti che assumono chemioterapia o *target therapy* orali, ossia l'over-aderenza. Sebbene questo fenomeno fosse già stato precedentemente studiato in tre trial su agenti farmacologici orali, non è stato esaminato in modo approfondito.

Nei pazienti di questo studio con problemi di aderenza, era più probabile il verificarsi di over-aderenza che di under-aderenza. In merito alla complessità del regime terapeutico, più questo era complesso maggiore era la prevalenza di over-aderenza. La maggior parte degli specialisti sa che esiste una relazione tra complessità del regime di assunzione e non aderenza e la ricerca ha evidenziato che gli intervalli di tempo fra i dosaggi possono anch'essi influenzare l'aderenza. Molte chemioterapie o *target therapy* orali hanno regimi molto complessi, sia nei tempi di somministrazione che nei dosaggi; infatti spesso la somministrazione è a cicli di giornate alterne o a dosi che aumentano o diminuiscono. Di conseguen-

za, se si crea confusione nei pazienti su quando devono iniziare o sospendere le pillole, si può determinare over-aderenza. Lo studio ha indicato che può esistere una relazione tra questa condizione e la gravità dei sintomi, anche se il risultato non era statisticamente significativo per una non adeguata potenza. Nello studio originale gli autori si aspettavano di riscontrare una correlazione tra aderenza e gravità dei sintomi, supportati da precedenti evidenze.

Dopo la comparsa di sintomi, i pazienti tendono ad auto-regolarsi sul dosaggio, non assumendo una o più dosi, alla scomparsa dei sintomi, poi si rendono conto che non stanno rispettando il regime terapeutico prescritto e quindi raddoppiano le dosi andando verso l'over-aderenza. Come emerso dalle interviste alla fine dello studio, molti casi di over-aderenza erano correlati ad una maggiore severità dei sintomi. Al contrario, i pazienti under-aderenti avevano meno sintomi. Clinicamente questo ha un senso, in quanto i sintomi sono spesso causati dalla chemioterapia stessa, così se i pazienti ne assumono in maggiore quantità (quando si verifica over-aderenza), la severità dei sintomi risulta più elevata. Di conseguenza, il potenziale di eventi avversi dovuti alla tossicità provocata dall'over-aderenza può condurre alla sospensione della terapia.

Questo studio ha individuato due ragioni per le quali i pazienti sono over-aderenti alla chemioterapia o alla *target therapy* orali. La prima: alcuni pazienti sperimentavano over-aderenza quando iniziavano o sospendevano l'oncolitico orale durante i periodi di interruzione del trattamento o le giornate senza farmaco. Pertanto il personale sanitario deve aiutare i pazienti a capire la complessità del loro regime terapeutico orale e a trovare modalità per garantire che i periodi di riposo vengano rispettati come prescritto, ad esempio tenendo un calendario o un diario farmacologico. La seconda: in alcuni casi l'oncolitico orale veniva consegnato al paziente a casa con troppo anticipo, i pazienti andavano in confusione su quando cominciare il trattamento orale ed assumevano le pillole appena arrivava la prescrizione. Le farmacie spesso consegnano gli agenti orali per posta e i centri oncologici preparano e distribuiscono le terapie orali prima della data di inizio del regime terapeutico, magari in occasione di una visita del paziente, per assicurarsi che non si verificino interruzioni nei dosaggi terapeutici. Perciò, il personale sanitario deve informare i pazienti che, nel caso in cui i farmaci siano disponibili o arrivino prima della data di inizio della prescrizione, devono aspettare la data indicata per iniziare la terapia. Inoltre le farmacie potrebbero apporre sulle etichette delle confezioni dei farmaci oncolitici la data corretta di inizio del regime terapeutico.