

Elena Tragni, Manuela Casula

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

## Aspirina nella prevenzione primaria cardiovascolare

### THE RISE AND FALL OF ASPIRIN IN THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, et al. *Lancet* 2019; 393: p2155-2167

#### Introduzione

Aspirina è oggi uno dei farmaci più utilizzati. Solo negli Stati Uniti si stima che 35,8 milioni di adulti assumano questo principio attivo per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari, spesso senza consultare i propri medici. Nonostante la sua popolarità, l'uso di aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari è controverso. La *Food and Drug Administration* (FDA) americana non ha mai approvato l'indicazione di aspirina per questo scopo. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) non ha affrontato questa domanda. Inoltre, i trial clinici recenti hanno riportato sotto esame l'uso di aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari a causa di risultati neutrali o di evidenze suggestive di danno.

#### Trial con aspirina per la prevenzione primaria, prima del 2000

I primi trial di prevenzione primaria che hanno indagato l'utilità di aspirina nella prevenzione delle malattie cardiovascolari avevano arruolato medici, come da prassi comune all'epoca. Nel *British Male Doctors* (BMD) trial, 5.139 uomini di età inferiore agli 80 anni, il 10-15% dei quali aveva una storia di malattia cardiovascolare (non di infarto del miocardico), sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere 300-500 mg/die di aspirina o nessun farmaco (in aperto). Dopo un follow-up di 6 anni, non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di ictus, infarto miocardico o altre malattie cardiovascolari, o nella mortalità associata a questi eventi. È importante sottolineare che i tassi di infarto miocardico non fatale e fatale erano simili, con l'end point di morte improvvisa inclusa nell'end point di infarto fatale del miocardico. Studi successivi hanno spostato l'attenzione su dosi più basse di aspirina e gruppi a più alto rischio di malattie cardiovascolari, come i pazienti con ipertensione e diabete. Nel trial *Primary Prevention Project* (PPP), 4.495 uomini e donne con uno o più fattori di rischio cardiovascolare sono stati assegnati in modo casuale a ricevere 100 mg/die di aspirina o nessun farmaco, in aperto. Lo studio è stato interrotto alla seconda analisi *ad interim* (nonostante nessuna differenza nell'end point primario pre-specificato) dopo un follow-up mediano di 4 anni, avendo osservato una riduzione del 44% nella morte

cardiovascolare (RR 0,56; IC 95% 0,31-0,99) e una riduzione del 23% degli eventi cardiovascolari totali (RR 0,77; 0,62-0,95) con aspirina. Non è stato osservato alcun effetto significativo del trattamento per la mortalità per tutte le cause, ma era evidente un aumento del sanguinamento grave nel gruppo in trattamento (1,1% vs 0,3%,  $p=0,0008$ ).

#### Trial con aspirina per la prevenzione primaria, 2000-2017

Importanti progressi nella riduzione del rischio cardiovascolare sono stati ottenuti negli ultimi 20 anni, tra cui marcate riduzioni del fumo di tabacco, una diffusa prescrizione *evidence-based* di statine e un migliore controllo della pressione arteriosa della popolazione. Il cambiamento dello scenario epidemiologico ha portato a una rivalutazione della sicurezza e dell'efficacia di aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

Nel trial *Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis* (AAA), 3350 uomini e donne di età compresa tra 50-75 anni con basso indice di Winsor (*ankle-brachial index*) e nessuna storia di malattia cardiovascolare sono stati arruolati e assegnati in modo casuale a ricevere 100 mg di aspirina al giorno contro placebo. L'esito dello studio era neutrale per l'end point primario, un composito di eventi coronarici fatali o non fatali, ictus o rivascolarizzazione (HR 1,03; 0,84-1,27) e per la mortalità per tutte le cause (HR 0,95; 0,77-1,16) in un follow-up medio di 8,2 anni. Nel *Japanese Primary Prevention Project* (JPPP), 14464 individui di età compresa tra 60 e 85 anni con più fattori di rischio cardiovascolare sono stati assegnati in modo casuale a ricevere aspirina 100 mg/die vs nessun farmaco. Lo studio è stato interrotto precocemente per inefficacia sull'end point primario composito di morte cardiovascolare, ictus non fatale e infarto miocardico non fatale, sebbene sia stata osservata una riduzione dell'infarto miocardico non fatale (HR 0,53; 0,31-0,91).

#### Trial con aspirina per la prevenzione primaria, 2018

Nel trial *Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events* (ARRIVE), 12.546 uomini (età  $\geq 55$  anni) e donne (età  $\geq 60$  anni) con rischio cardiovascolare moderato (definito come rischio a 10 anni di malattia coronarica del 10-20%) sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere 100 mg di aspirina al giorno o placebo. Il risultato dell'end point primario, un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, angina instabile, ictus o attacco ischemico transitorio, era neutro (HR 0,96; 0,81-1,13) e non è stata osservata alcuna differenza nell'infarto miocardico non fatale. Il sanguinamento gastrointestinale era più alto nei partecipanti assegnati ad aspirina (HR 2,11; 1,36-3,28), ma i tassi di ictus emorragico erano simili per aspirina e placebo (0,13% [8/6270] vs 0,18% [11/6276]). La popolazione dello studio comprendeva pazienti con pressione alta (63%),

consumo di sigarette (29%) e alto livello di colesterolo LDL (44%). Sebbene il rischio medio stimato di malattia cardiovascolare nella popolazione dello studio fosse del 17,3%, il tasso di eventi cardiovascolari era molto più basso del previsto per tutti i pazienti (<10% su 10 anni). Il fatto che i tassi di eventi fossero inferiori alle aspettative forse riflette i benefici delle strategie di prevenzione cardiovascolare concomitanti.

Nel trial *Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND), 15.480 partecipanti sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere aspirina 100 mg/die o placebo. La popolazione in studio aveva un BMI medio superiore e una percentuale maggiore di uomini, ma una percentuale inferiore di fumatori, rispetto ai precedenti studi su aspirina nella prevenzione delle complicanze del diabete. Aspirina ha determinato una riduzione del 12% degli eventi vascolari non fatali (RR 0,88; 0,79-0,97), ma ha anche aumentato il sanguinamento maggiore (RR 1,29; 1,09-1,52). L'incidenza di sanguinamento fatale (0-2% vs 0,2%) e ictus emorragico (0,3% vs 0,3%) non differivano tra i gruppi. Non è stata osservata alcuna riduzione degli end point maggiori, come la morte vascolare. Durante lo studio, a causa di tassi di eventi inferiori alle attese, il comitato direttivo ha aggiunto "eventi ischemici transitori" all'end point composito primario, esteso la durata dello studio ed aumentato la dimensione del campione. Quest'ultima modifica ha consentito di rilevare una riduzione del rischio assoluto relativamente piccola, dell'1,1%, nell'end point di efficacia; tuttavia, questo risultato deve essere confrontato con l'aumento del rischio assoluto di sanguinamento maggiore (0,9%) e l'assenza di effetti sulla mortalità cardiovascolare o per tutte le cause.

Il più grande dei trial sulla prevenzione primaria di aspirina nel 2018 ha esaminato l'uso di aspirina in pazienti anziani (di età  $\geq 65$  anni). Nel trial *Aspirin in Reducing Events in the Elderly* (ASPREE), 19.114 pazienti sani di età  $\geq 70$  anni ( $\geq 65$  anni per i neri e gli ispanici) sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere di aspirina 100 mg/die o placebo. Dopo un follow-up medio di 4,7 anni, non è stata osservata alcuna differenza negli eventi cardiovascolari, inclusi infarto e ictus del miocardio fatale e non fatale, tra i due gruppi (HR 0,95; 0,83-1,08). Tuttavia, è stato riscontrato un aumento del rischio di emorragia intracranica ed extracranica (HR 1,38; 1,18-1,62) e di mortalità per tutte le cause (HR 1,14; 1,01-1,29). Lo studio non ha mostrato alcuna riduzione dell'end point primario, un composito di demenza, morte o disabilità fisica persistente, che potrebbe essere più importante per molti pazienti rispetto agli end point cardiovascolari valutati, ma meno probabilmente influenzato dalla terapia con aspirina.

Alcune limitazioni dei trial più recenti potrebbero aver contribuito a questi risultati nulli. Innanzitutto, in tutti e tre i trial del 2018 su aspirina, la compliance alla randomizzazione aspirina/placebo era relativamente scarsa (60-70%) con conseguenti crossover sostanziali che potrebbero aver influito sui risultati nulli. In secondo luogo, le popolazioni studiate avevano un tasso di eventi cardiovascolari inferiore all'atteso, il che lascia senza risposta la domanda se aspirina possa avere beneficio nelle po-

polazioni più giovani a rischio più elevato (persone <70 anni). In terzo luogo, solo una piccola percentuale di pazienti era trattata con inibitori di pompa protonica, un intervento che potrebbe ridurre la dispepsia indotta da aspirina e il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore. Quarto, c'era una scarsità di informazioni riguardanti l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e di alcol, che potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento. In quinto luogo, il tempo mediano di follow-up variava da 4,7 anni a 7,4 anni, che potrebbe essere troppo breve per apprezzare gli effetti di prevenzione primaria di aspirina sulle malattie cardiovascolari o sui risultati del cancro (che sono particolarmente importanti tra le persone con un rischio aumentato di cancro del colon). Infine, gli studi del 2018 non hanno fornito informazioni sugli effetti di aspirina negli individui ad alto rischio cardiovascolare quando selezionati sulla base delle moderne modalità di stratificazione del rischio, come ad es. il punteggio di calcio coronarico (CAC score).

#### **È possibile armonizzare i risultati discordanti tra i trial più vecchi e quelli più recenti sull'aspirina?**

Sebbene alcuni Autori possano ragionevolmente sostenere che aspirina non si è mai dimostrata efficace nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari in modo definitivo, la maggior parte probabilmente concorda sul fatto che eventuali benefici potenziali di aspirina per questa indicazione (in particolare riduzione nelle malattie cardiovascolari non fatali) sono molto meno evidenti nei trial contemporanei rispetto ai trial pregressi. Come si può spiegare questo apparente cambiamento sulla riduzione dell'infarto miocardico non fatale e dell'ictus nella prevenzione primaria? Una delle ipotesi principali è che il miglioramento del controllo dei fattori di rischio di malattie cardiovascolari, tra cui fumo, ipertensione e iperlipidemia, abbia reso l'aspirina obsoleta nella prevenzione primaria. Questa ipotesi è plausibile, poiché aspirina non inibisce direttamente l'aterogenesi o stabilizza la placca, né specificamente interferisce riducendo l'impatto dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali. Piuttosto, il presunto beneficio di aspirina nella prevenzione primaria è quello di impedire a un infarto miocardico imminente o subclinico di manifestarsi, inibendo la coagulazione piastrinica. Esistono alcune evidenze che la maggior parte degli infarti miocardici sono piccoli e subclinici e che la lisi spontanea di un coagulo blocca questi eventi prima che si verifichino manifestazioni cliniche, anche senza aspirina. Tuttavia, se si verificano meno eventi infartuali subclinici di questo tipo a causa di un migliore controllo dei fattori di rischio causali per l'aterosclerosi (ad es. fumo di tabacco, infiammazione, ipertensione, iperlipidemia o disglucemia), il ruolo di aspirina diventerà meno rilevante per la prevenzione primaria.

Inoltre, negli studi di prevenzione con aspirina, l'uso di statine non era generalmente riportato ed era presumibilmente molto basso. La prima approvazione da parte della FDA di una terapia con statine avvenne solo nel 1987 e i risultati dei trial clinici randomizzati che hanno valutato l'uso di statine nella prevenzione cardiovascolare prima-

ria non sono stati riportati fino alla fine degli anni '90 e 2000. Secondo i dati disponibili, tuttavia, l'uso di statine era nettamente più elevato nei più recenti trial di prevenzione primaria con aspirina rispetto a quelli meno recenti (47% vs 16%). Pertanto, l'uso maggiore della terapia con statine insieme a miglioramenti nel controllo della pressione arteriosa e alla cessazione del fumo in studi più recenti potrebbero aver ridotto il rischio di eventi di rottura della placca, limitando così l'opportunità di aspirina di prevenire eventi cardiovascolari clinici.

Le revisioni della definizione di infarto miocardico e l'uso di biomarcatori cardiaci più sensibili potrebbero anche aver ridotto il beneficio riportato di aspirina negli studi contemporanei. In particolare, l'infarto miocardico non fatale è degno di essere esaminato attentamente, poiché questo è l'end point che ha mostrato il miglioramento più consistente nei precedenti trial su aspirina. I primi studi hanno utilizzato la definizione di infarto del miocardio dell'OMS a partire dagli anni '70, che non includeva esplicitamente la misurazione di un biomarcatore cardiaco standardizzato, o una sua soglia, per classificare l'infarto del miocardio, poiché non esistevano sufficienti dati a quel tempo per supportare l'approvazione di un particolare test sui biomarcatori. Pertanto, in molti degli studi più vecchi non erano richiesti aumenti obiettivi di marcatori cardiaci per la diagnosi di infarto del miocardio. L'ipotesi che aspirina possa modificare la presentazione, ma non prevenire, l'infarto del miocardio è coerente con l'aumento della proporzione dei cosiddetti infarti miocardici silenti su tutti gli infarti del miocardio tra i pazienti assegnati ad aspirina (48%) rispetto al placebo (31%) nel trial HOT (*Hypertension Optimal Treatment*). Questo concetto suggerisce che aspirina potrebbe essere responsabile della conversione dell'infarto miocardico clinicamente manifesto a quello silente. Poiché la prognosi dell'infarto miocardico appare simile a prescindere dal fatto che sia o meno silente, questa idea potrebbe aiutare a spiegare la coerente assenza di beneficio per aspirina sulla morte per malattia cardiovascolare o sulla mortalità per tutte le cause.

### Conclusioni

In conclusione, aspirina non riduce gli eventi cardiovascolari fatali nei soggetti che non hanno ancora sperimentato un primo evento, ma aumenta il rischio di sanguinamento. Tuttavia, la fatalità da malattia cardiovascolare è diminuita drasticamente negli ultimi decenni, quindi bisogna tenere presente l'importanza degli end point non fatali, poiché aspirina sembra ridurre il rischio di infarto del miocardio non fatale, anche se in modo meno coerente e convincente nei trial contemporanei. Pertanto, sarà importante avere un follow-up più lungo per valutare se aspirina possa prevenire l'insufficienza cardiaca e altre complicanze patologiche dell'infarto del miocardio a lungo termine. Allo stesso modo, sebbene non esistano prove affidabili a sostegno di tale ipotesi, ulteriori studi randomizzati condotti in soggetti giovani a rischio più elevato rispetto a quelli arruolati negli studi contemporanei potrebbero ancora identificare una nicchia per l'uso di aspirina nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

## Nuove sfide per il trattamento dell'ipertensione

### NEW CHALLENGES FOR HYPERTENSION TREATMENT

Rosas-Peralta M, Jiménez-Genchi GM  
*Arch Med Res* 2018; 49: 548-557

### Introduzione

L'innalzamento della pressione arteriosa (PA) sistemica è associato a un aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare, tra cui morte cardiovascolare, infarto miocardico, insufficienza cardiaca e l'ictus. L'ipertensione è ancora il fattore di rischio più importante per accelerare i diversi stadi della malattia cardiovascolare. Si stima che circa 65 milioni di statunitensi adulti, quasi un individuo su quattro, soffrano di ipertensione. Tuttavia, con la nuova classificazione delle linee guida ACC/AHA che hanno definito un valore pressorio  $>130/80$  mmHg come nuova soglia per la diagnosi di ipertensione, il numero di pazienti è almeno raddoppiato. Anche se questa nuova classificazione aveva come scopo quello di sottolineare la necessità dei cambiamenti dello stile di vita e delle strategie non invasive nell'ipertensione di fase 1, le evidenze *real world* suggeriscono che si deve porre maggiore attenzione nella selezione dei pazienti da avviare all'intervento farmacologico.

Questo articolo si è posto l'obiettivo di rivedere gli attuali valori target della PA e le terapie mediche per l'ipertensione nell'era moderna, tenendo in considerazione caratteristiche cliniche variabili come le comorbilità e il profilo di rischio del paziente.

### Valori pressori target nei pazienti con o senza malattia coronarica

Dopo l'inizio della terapia antipertensiva, indipendentemente dal rischio di aterosclerosi (ASCVD), il target raccomandato è un valore di PA  $<130/80$  mmHg. La qualità delle evidenze a sostegno di questo valore è più forte per i pazienti con patologie cardiovascolari (CVD) note o un rischio di ASCVD a 10 anni stimato di almeno il 10%, rispetto ai pazienti non a rischio elevato.

Una recente revisione sistematica e una metanalisi network hanno mostrato una riduzione continua del rischio di CVD (eventi cardiovascolari maggiori, ictus, malattia coronarica e mortalità per tutte le cause) a livelli progressivamente più bassi di PA sistolica raggiunti.

Negli adulti con ipertensione confermata e CVD conclamata o rischio di ASCVD  $\geq 10\%$ , gli obiettivi pressori sono PA sistolica  $<130$  mmHg e PA diastolica  $<80$  mmHg; valori simili sono raccomandati per quei pazienti senza ulteriori fattori di rischio oltre alla pressione, ma il livello di evidenza è basato sull'opinione di esperti. Il concetto "the lower, the better" presuppone una relazione lineare tra outcome e valori pressori. Tuttavia, se siano auspicabili livelli pressori inferiori all'interno del range fisiologico della BP è una questione discussa da decenni. Alcuni studi hanno promosso l'ipotesi della "curva J", che descrive l'esistenza di un vantaggio marginale nel ridurre la PA a valori molto bassi e il rischio

di eventi avversi. Più recentemente, studi randomizzati sembrano confermare questi risultati. In uno studio clinico, l'approccio intensivo alla gestione della PA (obiettivo sistolico <120 mmHg) rispetto all'approccio standard (<140 mmHg) non ha ridotto il tasso di eventi cardiovascolari, ad eccezione dell'ictus nei pazienti diabetici, ma ha portato a un aumentato rischio di eventi avversi gravi in pazienti randomizzati al controllo intensivo della pressione arteriosa. Con target più aggressivi (PA <130 mmHg) è stata osservata un'eterogeneità d'organo, in quanto il rischio di ictus ha continuato a diminuire, ma non è stato osservato alcun beneficio sul rischio di altri eventi macro- o microvascolari (cardiaci, renali e retinici) e il rischio di eventi avversi gravi è persino aumentato. Pertanto, un approccio prudente nei pazienti senza malattia coronarica (CAD) sembra essere quello di raggiungere una PA sistolica <140 mmHg, personalizzando poi l'eventuale decisione di scendere a valori più bassi in base al numero di farmaci in uso, alle comorbidità, includendo l'età e discutendo con i pazienti sui rischi/benefici di un obiettivo più ambizioso.

#### Valori target negli anziani

C'è molta discussione nella identificazione dei target pressori negli anziani, a partire già dalla definizione di età anziana. Le linee guida del *Joint National Committee 8* (JNC 8) raccomandano un obiettivo pressorio meno stringente, inferiore a 150/90 mmHg, nei pazienti di età >60 anni. Infatti, strategie più aggressive per abbassare la PA nei pazienti anziani portano a problematiche quali la polifarmacia e il potenziale aumento di effetti indesiderati come ipotensione, sincope, cadute e insufficienza renale.

Questo aspetto è stato valutato mediante un'analisi dei dati dello studio INVEST su 8354 pazienti con CAD, di almeno 60 anni in terapia, testando gli outcome per obiettivi di PA sistolica di 140, 140-150 o 150 mmHg. In questi pazienti, il raggiungimento di 140-150 mmHg era associato a minori benefici rispetto al valore precedentemente raccomandato (<140 mmHg).

Trial controllati randomizzati nei grandi anziani hanno dimostrato che il raggiungimento di valori di PA sistolica <150/80 mmHg può ridurre gli eventi cardiovascolari. Inoltre, nello studio SPRINT, sono stati osservati tassi significativamente più bassi di eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali e di morte per qualsiasi causa in pazienti di età >75 randomizzati a un obiettivo sistolico <120 mmHg rispetto a <140 mmHg. È stata recentemente eseguita una revisione sistematica e metanalisi di 10.857 pazienti anziani con ipertensione per un periodo di follow-up di 3,1 anni. La strategia più intensiva a PA sistolica <140 mmHg era associata a una riduzione del 29% dei principali eventi cardiovascolari, del 33% della mortalità cardiovascolare e del 37% dello scompenso cardiaco, senza un aumento significativo degli effetti avversi. D'altra parte è stato osservato tasso più alto di insufficienza renale nel gruppo con la strategia più intensiva. L'approccio ad un anziano iperteso non dovrebbe basarsi solo sull'età cronologica, ma probabilmente più sulla sua fragilità. Secondo le linee-guida *National Institute for Health and Clinical Experience* (NICE), ai

pazienti ipertesi con età >80 anni possono essere proposti valori di PA simili solo dopo aver considerato le comorbidità.

#### Valori target negli adulti con diabete mellito

Negli adulti con diabete mellito (DM) e ipertensione, è raccomandato di avviare una terapia antipertensiva in caso di PA sistolica  $\geq 130$  mmHg o diastolica  $\geq 80$  mmHg, avendo come obiettivo terapeutico valori <130/80 mmHg (Linee guida AHA/ACC 2017).

Sebbene le linee guida incoraggino la valutazione del rischio ASCVD in tutti gli adulti con ipertensione, compresi quelli con DM, i medici possono assumere per comodità che la maggior parte degli adulti con DM e ipertensione si colloca in una categoria di rischio elevato che richiede l'inizio della terapia farmacologica a valori di PA >130/80 mmHg. Sebbene lo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) non abbia documentato una riduzione statisticamente significativa dell'end point primario (composito CVD) con un abbassamento intensivo della PA rispetto a quello standard, lo studio era sottodimensionato per rilevare una differenza tra i gruppi di trattamento. Lo studio SPRINT ha dimostrato un beneficio CVD del trattamento intensivo a un obiettivo di PA sistolica <120 mmHg, ma non aveva incluso pazienti con DM. La metanalisi degli SPRINT e ACCORD ha suggerito che i risultati di entrambi gli studi sono coerenti. Un'analisi post-hoc di SPRINT ha suggerito che i pazienti con prediabete possano ottenere un beneficio simile a quello dei pazienti normoglicemici. Pertanto, negli adulti con DM la linea-guida raccomanda di iniziare il trattamento con farmaci antipertensivi con una PA  $\geq 130/80$  mmHg con un target terapeutico <130/80 mmHg.

#### Conclusioni

Le linee guida più recenti per la diagnosi e la gestione dell'ipertensione hanno ridefinito radicalmente l'ipertensione. Questa svolta influenzerà probabilmente la gestione della patologia a livello globale. Sebbene i medici curino l'ipertensione da decenni, esistono controversie in merito al valore ottimale del trattamento della PA o alla scelta iniziale dell'agente antipertensivo. L'approccio più sensato sembra essere quello di individualizzare gli obiettivi terapeutici per cercare di raggiungere un valore di PA sistolica <130 mmHg. Un'ulteriore riduzione dovrebbe essere basata sulla valutazione dei rischi derivanti dall'utilizzo di più farmaci e dei conseguenti potenziali effetti avversi e dei benefici aggiuntivi dell'ulteriore abbassamento della PA, tenendo presente le comorbidità del paziente.

## Profilo di sicurezza degli eccipienti nelle formulazioni orali

### “INACTIVE” INGREDIENTS IN ORAL MEDICATIONS

Reker D, Blum SM, Steiger C, et al.

*Science Translational Medicine* 2019; 11: 6753

#### Ingredienti attivi e inattivi

I farmaci orali includono sia l'ingrediente farmaceutico attivo (*active pharmaceutical ingredient*, API) che una miscela specifica di ingredienti inattivi (eccipienti). La *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense definisce l'API come un composto volto a innescare l'effetto farmaceutico desiderato. Al contrario, gli eccipienti sono generalmente definiti come “un qualsiasi componente di un farmaco diverso da un principio attivo”. Ci si aspetta che questi componenti non abbiano un effetto biologico o terapeutico diretto; essi vengono invece aggiunti per alterare le proprietà fisiche di una forma solida per la somministrazione orale (compressa o capsula) per facilitarne l'assorbimento, migliorarne la stabilità, il gusto e l'aspetto o per rendere il principio attivo resistente alla manipolazione. API ed eccipienti insieme costituiscono una specifica formulazione farmaceutica. Decenni di sviluppo farmaceutico hanno adattato gli eccipienti per garantire che le proprietà desiderate della formulazione siano soddisfatte. I produttori spesso progettano formulazioni farmaceutiche attingendo a migliaia di eccipienti noti, poiché l'approvazione di nuovi eccipienti può richiedere una profilazione tossicologica ingente. Sebbene gli eccipienti comunemente impiegati abbiano mostrato sicurezza a livello di popolazione, gli effetti sulla salute che non sono rilevabili negli attuali screening di tossicologia preclinica potrebbero rimanere non noti.

#### Allergie e intolleranze associate agli eccipienti

Un aumentato numero di report clinici documentano effetti avversi causati da un eccipiente. Gli eccipienti associati a reazioni avverse (*adverse reaction-associated inactive ingredient*, ARAII) possono comunemente causare sintomi allergici (“una risposta immunologicamente mediata da un agente farmaceutico e/o eccipiente in una persona sensibilizzata”) o intolleranza. Molte reazioni allergiche agli eccipienti, come orticaria, angioedema, broncospasmo e anafilassi, sono reazioni di ipersensibilità di tipo I, mediate dal riconoscimento dell'immunoglobulina E di un antigene e caratterizzate da sintomi associati al rilascio di istamina. Questi rari effetti possono portare a eventi avversi molto dannosi in sottopopolazioni di pazienti di piccole dimensioni. Al contrario, le intolleranze a un eccipiente possono causare sintomi dovuti al meccanismo d'azione, come ad esempio malassorbimento, che generano effetti gastrointestinali attraverso meccanismi osmotici diretti o come risultato della loro fermentazione nel sistema digestivo. Queste intolleranze colpiscono potenzialmente una popolazione più numerosa, con sintomi più innocui rispetto alle reazioni allergiche. Gli effetti avversi da farmaci possono influenzare il benessere dei pazienti e l'aderenza ai regimi

farmacologici se gli eccipienti sono presenti in quantità sufficienti per innescare una reazione.

#### Reazioni avverse associate ad eccipienti

Sono stati individuati 38 eccipienti in grado di causare sintomi allergici dopo esposizione orale attraverso il loro potenziale allergenico diretto o la contaminazione introdotta dagli eccipienti. Queste associazioni sono supportate da rechallenge con lo specifico ARAII o dalla segnalazione del paziente che tollera una formulazione alternativa.

Quasi tutte le formulazioni orali (92,8%) contengono almeno un potenziale allergene. Solo il 28% degli ingredienti attivi è disponibile in una formulazione che non presenta questi potenziali allergeni e solo il 12% è disponibile in una formulazione priva di eccipienti segnalati come causa di reazioni allergiche. In molti casi, particolari API contengono un ARAII specifico in tutte le formulazioni disponibili. Ad esempio, tutte le compresse di rosuvastatina e diclofenac disponibili contengono lattosio come eccipiente, che potrebbe causare reazioni allergiche attraverso la contaminazione con le proteine del latte.

A differenza del piccolo numero di pazienti che manifestano reazioni allergiche gravi agli eccipienti, molti pazienti sono comunque esposti a eventi avversi più lievi causati dagli ingredienti inattivi. Ad esempio, i sintomi della sindrome dell'intestino irritabile (*irritable bowel syndrome*, IBS) sono sempre almeno in parte controllati da una dieta a basso contenuto di oligosaccaridi fermentabili, disaccaridi, monosaccaridi e polioli (FODMAP). Il 55% di tutti i farmaci orali contiene almeno uno zucchero FODMAP e il 5% più di uno zucchero FODMAP. I FODMAP più comuni sono il lattosio, il mannitolo e il polidestrosio, riscontrati rispettivamente nel 45%, 7% e 4% di tutte le formulazioni orali. Le quantità di questi zuccheri potrebbero superare i 500 mg per pillola, contribuendo ad aumentare il consumo di FODMAP e causando disagio ai soggetti con questa sindrome. Il contenuto di allergeni ARAII e FODMAP nei farmaci orali indicati per i sintomi gastrointestinali è particolarmente preoccupante perché gli utilizzatori di questi farmaci possono manifestare un peggioramento dei loro sintomi a causa di questi eccipienti. Alcune classi di farmaci hanno più probabilità di contenere ARAII specifici, sebbene nella stessa classe siano spesso disponibili farmaci che non contengono nella loro formulazione questi eccipienti. Per esempio, polimeri come povidone, PEG e glicole propilenico si trovano comunemente negli inibitori della pompa protonica, ad eccezione del dexlansoprazolo. Le compresse di rifaximina (utilizzate per il trattamento dell'IBS) contengono glicole propilenico, che potrebbe peggiorare i sintomi. Questi dati evidenziano la necessità di una selezione appropriata non solo dell'API ma anche della formulazione nel suo insieme per evitare l'insorgenza di reazioni avverse o migliorare il controllo dei sintomi in alcuni pazienti.

#### Conclusioni

In futuro la ricerca sugli eccipienti avrà a disposizione maggiori informazioni e dataset più dettagliati. Il con-

tenuto dettagliato dei singoli eccipienti nelle pillole o capsule non è sempre riportato dai produttori e pertanto non è facilmente accessibile ai pazienti e agli operatori sanitari. Inoltre, per molti degli allergeni e degli irritanti segnalati, la distribuzione delle sensibilità tra le popolazioni di pazienti rilevanti è scarsamente compresa. Con l'aumento della disponibilità di dati, studi futuri potranno associare una gamma specifica di ingredienti critici alla dose massima tollerata da diversi pazienti, per caratterizzare le popolazioni di pazienti e le formulazioni potenzialmente dannose.

È noto che alcuni eccipienti selezionati hanno il potenziale di alterare le proprietà farmacocinetiche di un ingrediente attivo, ad esempio, attraverso interazioni fisico-chimiche o modulando gli enzimi metabolici e di trasporto. Un adeguato adattamento di una specifica formulazione per un paziente specifico potrebbe quindi non solo evitare reazioni avverse, ma anche consentire di ottenere profili farmacocinetici e metabolici finemente regolati. Tenere in considerazione gli effetti degli eccipienti consentirà di ottenere formulazioni avanzate per farmaci difficili da somministrare e potrebbe veicolare la pratica clinica verso una medicina personalizzata utile per le sottopopolazioni vulnerabili. Tale analisi consentirà ai medici di effettuare scelte di formulazioni mirate e volte al benessere dei loro pazienti.

Riconoscere che la porzione inattiva di un farmaco, che corrisponde in media ai due terzi del farmaco somministrato, può essere più "attiva" di quanto precedentemente ritenuto, significa ipotizzare potenziali implicazioni per protocolli medici, scienze regolatorie e sviluppo farmaceutico di farmaci orali.