



**Newsletter numero 69 del 15.11.2010**

---

**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**

- Effetti a lungo termine dell'aspirina su incidenza e mortalità del cancro del colon-retto: 20 anni di follow-up di 5 RCT
- Reboxetina per il trattamento acuto della depressione maggiore: una revisione sistematica e una metanalisi di studi controllati pubblicati e non pubblicati versus placebo e SSRI
- Antidepressivi triciclici e cefalea: una revisione sistematica con metanalisi
- Blocco del sistema renina-angiotensina e funzioni cognitive in pazienti ad alto rischio di patologie cardiovascolari: analisi dei dati degli studi ONTARGET e TRANSCEND
- Pancreatite acuta in associazione a diabete di tipo 2 e farmaci antidiabetici: uno studio di coorte basato sulla popolazione
- *Step-up therapy* con tiotropio bromuro in adulti con asma non controllata: lo studio TALC (*Tiotropium Bromide as an Alternative to Increased Inhaled Glucocorticoid in Patients Inadequately Controlled on a Lower Dose of Inhaled Corticosteroid*)
- Effetti delle statine sulla condizione ossea delle donne in post-menopausa: una revisione sistematica di RCT
- Efficacia e sicurezza dei corticosteroidi e di altri farmaci per iniezione nel trattamento della tendinopatia: una revisione sistematica di RCT
- Terapia con ranibizumab della degenerazione maculare legata all'età (DMLE)

**Effetti a lungo termine dell'aspirina su incidenza e mortalità del cancro del colon-retto: 20 anni di follow-up di 5 RCT**

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Il cancro del colon-retto è il secondo tipo di neoplasia più diffuso nei paesi sviluppati, con un rischio nell'arco della vita di un 5%, circa 1 milione di nuovi casi e 600.000 decessi nel mondo ogni anno. La maggior parte dei carcinomi del colon-retto si sviluppa a partire da adenomi ed alcuni trial hanno mostrato che l'aspirina e gli inibitori della ciclossigenasi 2 (COX-2) possono ridurre le recidive fino al 20%. Tuttavia, con un follow-up medio di soli 2 o 3 anni, questi trial sono in grado di valutare solo alcuni effetti sul cancro del colon-retto. Alte dosi di aspirina ( $\geq 500$  mg/die) sembrano ridurre l'incidenza a lungo termine di questa neoplasia, anche se gli eventi avversi potrebbero limitarne l'uso potenziale nella profilassi a lungo termine; l'efficacia del trattamento con aspirina a dosi inferiori (75-300 mg/die) è ancora sconosciuta.

Obiettivo dello studio è stato valutare gli effetti dell'aspirina su incidenza e mortalità connesse al cancro del colon-retto in relazione alla dose, alla durata del trattamento e alla localizzazione del tumore.

E' stato valutato un follow-up a lungo termine partendo dai dati di 3 grandi trial relativi alla somministrazione quotidiana di aspirina a basso dosaggio (75-300 mg) nella prevenzione di eventi vascolari. A questi dati sono stati aggiunti quelli provenienti da altri 2 trial sull'uso di alte dosi di aspirina a lungo termine.

I trial eleggibili dovevano aver reclutato almeno 1.000 pazienti e dovevano prevedere un periodo medio di trattamento di almeno 2,5 anni (poiché l'effetto dell'aspirina sul rischio di tumore del colon-retto aumenta all'aumentare della durata del trattamento ad alte dosi).

Pertanto, sono stati selezionati 4 RCT basati sull'uso di aspirina rispetto a controllo sia in prevenzione primaria (TPT [*Thrombosis Prevention Trial*], BDAT [*British Doctors Aspirin Trial*]) che secondaria (SALT [*Swedish Aspirin Low Dose Trial*], e UK-TIA [*UK-TIA Aspirin Trial*]) di eventi vascolari. Sono stati utilizzati anche i dati di follow-up a lungo termine del Dutch TIA trial in cui è stata somministrata aspirina a dosi differenti.

- Nell'RCT in doppio cieco **TPT** è stata confrontata la somministrazione di aspirina rispetto a placebo, in pazienti maschi di 45-69 anni ad aumentato rischio cardiovascolare, arruolati da 108 ambulatori di medicina generale nel Regno Unito. Dei 10.557 pazienti eleggibili, ne sono stati arruolati 5.085, reclutati tra il 1989 e il 1992, di cui 2.545 randomizzati ad aspirina (75 mg/die a rilascio controllato) e 2.540 a placebo. Il trial è terminato nell'ottobre 1997.
- Lo studio **SALT** è un RCT in doppio cieco in cui è stata valutata la somministrazione di 75 mg/die di aspirina rispetto a placebo per un periodo di 1-4 mesi in seguito ad attacco ischemico transitorio o a stroke ischemico minore. I pazienti sono stati arruolati da 17 ospedali in Svezia tra Dicembre 1984 e Gennaio 1989. Dopo un periodo di trattamento attivo di *run-in* di 3-5 settimane, 676 pazienti sono stati assegnati al gruppo trattato con aspirina e 684 a placebo. Il follow-up ha avuto una durata media di 32 mesi (12-63).
- Nello studio **BDAT** sono stati reclutati, nel biennio 1978-79, 5.139 medici maschi inglesi, nati durante o dopo il 1900. I pazienti arruolati non dovevano presentare alcuna controindicazione all'uso di aspirina e non dovevano farne un uso regolare, né dovevano avere un'anamnesi positiva per ulcera peptica, stroke o infarto del miocardio. I pazienti sono stati randomizzati, in un rapporto di 2:1, ad un trattamento con aspirina (500 mg/die di solubile o effervescente oppure 300 mg/die di aspirina gastroprotetta) rispetto a controllo (prodotti non contenenti aspirina o prodotti contenenti aspirina secondo indicazioni specifiche). Il trattamento è continuato per 5-6 anni, fino al 1984. A tutti i partecipanti è stato richiesto di compilare, con cadenza semestrale, un questionario relativo al loro stato di salute e all'uso recente di aspirina o di farmaci antiaggreganti.

- Nell'RCT in doppio cieco **UK-TIA** sono stati reclutati, tra il 1979 e il 1985, 2.449 pazienti da 33 centri nel Regno Unito e Irlanda, con un episodio recente di attacco ischemico transitorio o stroke ischemico minore. I partecipanti, di età  $\geq 40$  anni e senza storia precedente di intolleranza all'aspirina, alcolismo, insufficienza renale cronica o ulcera peptica, sono stati randomizzati ad aspirina 1.200 mg/die o 300 mg/die o placebo. I pazienti sono stati sottoposti a visita di controllo ogni 4 mesi e fino alla fine dello studio nel 1986.
- Lo studio **Dutch-TIA** è un RCT in doppio cieco in cui è stato previsto un trattamento in prevenzione secondaria con 30 mg/die o con 283 mg/die di aspirina nei 3 mesi successivi ad un attacco ischemico transitorio o a uno stroke ischemico minore. I pazienti randomizzati ad aspirina sono stati 3.131 nel periodo 1986-89, sottoposti a follow-up con cadenza quadrimestrale fino al 1990.

Nei 4 RCT versus placebo, sono stati raggruppati i dati relativi a 14.033 pazienti arruolati. La durata media del trattamento è stata di 6 anni e quella del follow-up (dal momento dell'assegnazione al gruppo di trattamento al momento del decesso o del termine stabilito del follow-up) è stata di 18,3 anni. In totale, su 391 pazienti (172 in BDAT, 141 in TPT, 61 in UK-TIA, e 17 in SALT), sono stati registrati 397 casi di tumori del colon-retto durante e successivamente i 4 RCT; 7 pazienti hanno segnalato una storia pregressa di cancro del colon-retto già al momento della randomizzazione, ma nessuno di questi ha avuto recidive durante il follow-up.

Come previsto, la riduzione del rischio di cancro del colon-retto risulta incrementata all'aumentare della durata del trattamento con aspirina rispetto al controllo ( $p=0,04$  per la mortalità;  $p=0,05$  per l'incidenza), tuttavia non ci sono evidenze di diagnosi precoce di cancro del colon-retto nel gruppo trattato con aspirina rispetto al controllo.

In un'analisi raggruppata dei 4 trial, l'aspirina a qualunque dose, con una durata media di trattamento programmato di 5,8 anni (1,0-8,5), ha mostrato di ridurre il rischio a lungo termine di cancro del colon, ma non del retto. L'effetto sul cancro del colon è risultato analogo anche in un'analisi in un sottogruppo di pazienti (studi TPT e SALT) trattati con 75 mg/die di aspirina rispetto a placebo (incidenza: HR 0,76; 0,52-1,10;  $p=0,15$ ; mortalità 0,61; 0,38-0,98;  $p=0,04$ ).

Ulteriori stratificazioni in funzione della localizzazione della neoplasia hanno dimostrato che l'effetto dell'aspirina è dovuto soprattutto a una riduzione del rischio di cancro a livello del colon prossimale, senza effetto sul cancro a livello del colon distale. Questa differenza è risultata statisticamente significativa sia in termini di incidenza ( $p=0,04$ ) che di mortalità ( $p=0,01$ ).

Nell'analisi per sottogruppi in pazienti trattati con 75 mg/die di aspirina, l'effetto sul cancro del colon prossimale è risultato sovrapponibile sia nel trial TPT che nel SALT. Nei pazienti in cui la durata del trattamento è stata  $\geq 5$  anni, la randomizzazione ad aspirina ha ridotto sia il rischio di cancro a livello del colon prossimale di circa il 70% che l'incidenza di cancro del retto, mentre non ha avuto effetto sul cancro a livello del colon distale.

Nei 3 trial in cui sono stati registrati gli eventi fatali e non fatali, il tasso di mortalità per il cancro del colon-retto è risultato simile (89/141 nel TPT, 35/61 nel UK-TIA e 99/172 nel BDAT;  $p=0,56$ ). Nell'analisi raggruppata di questi trial, la mortalità è risultata maggiore per il cancro del colon prossimale rispetto al distale (RR 1,37, 1,02-1,84;  $p=0,04$ ), con un valore intermedio rispetto al cancro del retto (57%). La mortalità generale ha mostrato un valore inferiore nei pazienti randomizzati ad aspirina rispetto ai controlli (0,85, 0,72-1,00;  $p=0,056$ ); la differenza è risultata maggiore per i tumori del colon prossimale (0,76, 0,49-1,17;  $p=0,19$ ), assente per i tumori del colon distale (0,96; 0,60-1,55;  $p=0,88$ ), intermedia per i tumori del retto (0,82, 0,59-1,12;  $p=0,21$ ). Tuttavia, nei casi mortali di tumore coloretale, il tempo intercorso tra la comparsa del cancro e il decesso non ha mostrato differenze tra i pazienti trattati con aspirina (media 1,75 anni) e i controlli (1,92), quando stratificato per sito del tumore ( $p=0,67$ ). Non è stato registrato alcun effetto dell'aspirina sul tempo di decesso per qualsiasi causa dopo una diagnosi di cancro coloretale.

Nel Dutch TIA trial sono stati registrati 12 decessi per cancro del colon-retto nei pazienti randomizzati ad aspirina 30 mg/die e 6 in quelli assegnati alla dose di 283 mg/die (OR 2,02; 0,70-6,05; p=0,15).

Lo studio presenta alcuni limiti: maggiore attenzione riservata ai pazienti trattati con aspirina al fine di effettuare diagnosi precoce di adenoma colo-rettale o cancro; improbabilità documentata di riduzione del rischio di cancro del colon retto alle dosi di aspirina usate nel trial Dutch TIA (30 mg/die); sovrastima della durata del periodo di latenza precedente alla valutazione dell'effetto dell'aspirina sui decessi da cancro del colon-retto; impossibilità di generalizzare i risultati.

L'assunzione di aspirina per un periodo di tempo prolungato alla dose di almeno 75 mg/die, riduce incidenza e mortalità del cancro del colon-retto.

I benefici sono maggiori per i tumori del colon prossimale, che non sono altrimenti prevenibili efficacemente mediante screening con sigmoidoscopia o colonscopia.

In un commento allo studio, si sottolinea come esso potrebbe incoraggiare i medici a effettuare una prevenzione primaria del tumore del colon-retto con l'aspirina, almeno nelle popolazioni ad alto rischio. Il passo logico successivo dovrebbe essere quello di realizzare linee guida specifiche per la chemioprevenzione con aspirina.

**Conflitto di interesse:** tre autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** aspirina, cancro al colon-retto, analisi di RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Rothwell PM et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61543-7.

Benamouzig R, Uzzan B. Aspirin to prevent colorectal cancer: time to act? *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61543-7.

#### **Reboxetina per il trattamento acuto della depressione maggiore: una revisione sistematica e una metanalisi di studi controllati pubblicati e non pubblicati versus placebo e SSRI**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

La reboxetina, inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina, ha ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione in molti Paesi europei a partire dal 1997. Negli Stati Uniti, tuttavia, la richiesta di autorizzazione, anche se inizialmente accolta, alla fine è stata respinta. Una recente revisione sistematica (Cipriani A et al. *Lancet* 2009; 373: 746-58; vedi *SIF Farmaci in Evidenza n. 30 del 15-02-2009*) con metanalisi di studi versus controllo attivo, ha mostrato che la reboxetina non solo era significativamente meno efficace rispetto ad antidepressivi più nuovi, ma determinava anche i più elevati tassi di abbandono del trattamento.

Questo lavoro si basa sull'health technology assessment elaborato dall'Institute for Quality and Efficiency in Health Care tedesco (IQWiG) sui benefici ed i rischi a breve e a lungo termine di reboxetina, bupropione e mirtazapina nel trattamento della depressione maggiore.

In questa sede vengono presentati i risultati principali degli studi sulla reboxetina versus placebo o SSRI per il trattamento in acuto della depressione maggiore con la finalità di valutarne i benefici (tassi di remissione e di risposta) ed i rischi (percentuale di pazienti con almeno un evento avverso e tasso di abbandoni dovuti alle reazioni avverse). Inoltre, sono stati valutati i potenziali bias confrontando i risultati degli studi sulla reboxetina pubblicati e non pubblicati.

I criteri di inclusione degli studi pubblicati e non pubblicati comprendevano: RCT in doppio cieco; valutazioni di soggetti adulti la cui diagnosi principale era la depressione maggiore secondo i criteri dell'ICD (*International Classification of Diseases*) e del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*); trattamento in acuto (durata di almeno 6 settimane) o a lungo termine per la prevenzione di ricadute o di recidive della patologia (almeno 6 mesi per le ricadute e 12 mesi per le recidive); confronto tra reboxetina e placebo o antidepressivi (compresa l'erba di San Giovanni o iperico); terapia secondo le condizioni autorizzate in Germania; valutazione di almeno un esito predefinito rilevante per i pazienti; pubblicazioni in inglese, tedesco o francese; disponibilità di documenti in full text.

La strategia di ricerca per le pubblicazioni primarie e secondarie (revisioni sistematiche e *health technology assessment reports*) è stata effettuata su Medline, Embase, PsycINFO, BIOSIS e Cochrane Library fino al febbraio 2009. Inoltre, sono stati consultati i registri dei clinical trial, i database sui risultati degli studi disponibili in internet e i siti dell'EMA e della FDA.

Affinché il dataset utilizzato fosse il più completo possibile, è stata interpellata anche la ditta produttrice di reboxetina per acquisire studi non pubblicati e dati aggiuntivi degli studi pubblicati non resi noti.

Nell'analisi sono stati inclusi 13 studi sulla terapia in acuto dei quali 3 erano controllati versus placebo, 5 versus un controllo attivo e 5 sia rispetto a placebo che a comparator attivi. Gli studi hanno coinvolto 4.098 pazienti in totale: 2.256 soggetti per il confronto reboxetina versus placebo e 2.641 per quello reboxetina versus SSRI.

Tutti e 13 gli studi erano sponsorizzati ed erano stati condotti su pazienti adulti affetti da depressione maggiore secondo i criteri diagnostici del DSM III o IV edizione. In 4 studi in cui il confronto era la fluoxetina e in uno nel quale il comparator era il citalopram, questi SSRI erano potenzialmente sottodosati rispetto alla reboxetina. Nel complesso, comunque, la qualità metodologica degli studi è stata considerata buona.

#### Metanalisi sui tassi di remissione e di risposta

Il metodo di misura di *outcome* utilizzato per la valutazione del tasso di remissione e di risposta al trattamento è stato la scala di Hamilton per la depressione.

La metanalisi degli studi sul confronto reboxetina versus placebo non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa in termini di tasso di remissione (OR 1,17; IC 95% 0,91-1,51;  $p=0,216$ ).

Per quanto riguarda il tasso di risposta, la metanalisi ha rilevato un'elevata eterogeneità tra gli studi, inclusi gli 8 trial in cui reboxetina è stata confrontata a placebo, il che ha impedito di fare una stima degli esiti.

L'analisi di sensibilità mediante metaregressione, ha evidenziato che il setting dei pazienti influenzava gli esiti degli studi. I pazienti che ricevevano reboxetina in un setting ospedaliero mostravano una risposta maggiormente positiva rispetto a placebo dei soggetti che venivano trattati in regime extra-ospedaliero. Quando il regime extra-ospedaliero è stato utilizzato come variabile indipendente, il ruolo del setting nell'influenzare i risultati è stato confermato.

In termini di tasso di remissione, la metanalisi degli studi sul confronto tra reboxetina e SSRI ha mostrato l'inferiorità del farmaco rispetto ai comparator (OR 0,80; 0,67-0,96;  $p=0,015$ ). Un trend simile, ma non significativo, è stato osservato quando reboxetina è stata confrontata ad un singolo SSRI (fluoxetina, paroxetina e citalopram). In uno studio sul trattamento in acuto nel lungo termine, reboxetina è risultata inferiore a citalopram (OR 0,51; 0,32-0,83).

La metanalisi ha evidenziato l'inferiorità della reboxetina rispetto agli SSRI anche in merito al tasso di risposta (OR 0,80; 0,67-0,95;  $p=0,010$ ). È stato osservato un trend simile anche quando reboxetina è stata confrontata a singoli SSRI. La significatività statistica è stata raggiunta solo per il confronto versus paroxetina (OR 0,79; 0,64-0,99;  $p=0,04$ ) mentre nel trattamento in acuto a lungo

termine non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa rispetto a citalopram (OR 0,60; 0,35-1,03).

#### Eventi avversi e drop-out dovuti ad eventi avversi

Reboxetina è stata associata ad una frequenza più elevata di eventi avversi rispetto a placebo quando è stata effettuata la metanalisi delle percentuali di pazienti con almeno una reazione avversa (OR 2,14; 1,59-2,88;  $p < 0,001$ ) e dei drop-out dovuti al profilo di sicurezza (OR 2,21; 1,45-3,37;  $p < 0,001$ ).

Nel confronto con gli SSRI, invece, il tasso di pazienti con almeno un evento avverso non differiva significativamente tra i trattati con reboxetina (OR 1,06; 0,82-1,36;  $p = 0,667$ ); lo stesso è stato rilevato quando il farmaco è stato confrontato a singoli SSRI.

Per quanto riguarda i tassi di drop-out dovuti ad eventi avversi, è stata osservata una sostanziale eterogeneità responsabile, in parte, delle variazioni dei risultati relativi ai singoli SSRI. Il confronto tra reboxetina e fluoxetina ha rilevato un basso grado di eterogeneità ( $I^2 = 19,3\%$ ) e un tasso statisticamente significativo di abbandoni per eventi avversi con reboxetina (OR 1,79; 1,06-3,05;  $p = 0,031$ ). Di contro, anche se il confronto tra reboxetina e paroxetina ha mostrato una sostanziale eterogeneità ( $I^2 = 84,2\%$ ), l'analisi di sensibilità non ha dimostrato differenze tra i due farmaci. Nella terapia in acuto a lungo termine, infine, reboxetina è risultata inferiore a citalopram (OR 4,61; 2,15-9,89).

#### Publication bias

Una notevole percentuale di dati (74%) non era stata pubblicata in precedenza, relativamente all'86% dei pazienti nel confronto reboxetina – placebo e al 67% in quello reboxetina – SSRI.

Per quanto riguarda l'efficacia, mentre negli studi pubblicati la reboxetina risultava superiore a placebo, considerando anche i dati non pubblicati, il farmaco non ha mostrato differenze statisticamente significative in confronto al placebo. Rispetto agli SSRI, mentre in precedenza il confronto con reboxetina non mostrava differenze significative, l'implementazione dei dati non pubblicati ha rilevato l'inferiorità dell'antidepressivo.

Per il profilo di sicurezza, con l'aggiunta dei dati non pubblicati la reboxetina è risultata inferiore a placebo, mentre in precedenza il confronto non mostrava differenze significative. Rispetto agli SSRI, i dati non pubblicati non hanno avuto alcun impatto.

Tutte le evidenze disponibili (studi pubblicati e non pubblicati) hanno mostrato che la reboxetina non è efficace per il trattamento della depressione maggiore e che presenta un tasso maggiore di eventi avversi rispetto a placebo e di abbandoni della terapia a causa del profilo di sicurezza rispetto a fluoxetina.

La metanalisi, inoltre, fornisce un importante esempio di *publication bias* che potrebbe influenzare le decisioni regolatorie (per esempio, dopo l'autorizzazione alla commercializzazione, le procedure di rimborso basate sui report di health technology assessment).

L'editoriale e il commento che accompagnano la metanalisi mettono in evidenza come, ancora una volta, sia stato dimostrato il notevole impatto che ha la scarsa trasparenza nel pubblicare le evidenze disponibili (*publication bias*). Il *publication bias* può essere utilizzato come strumento di più complesse strategie di marketing tese alla promozione dell'uso di un farmaco. Un esempio pertinente è quello del gabapentin, il cui uso off-label è stato supportato dalla enorme diffusione della letteratura che riportava solo esiti selezionati.

Per minimizzare l'impatto del *publication bias* e della scarsa trasparenza, in Germania l'IQWiG richiede alle ditte produttrici una lista di tutti gli studi sponsorizzati pubblicati e non pubblicati insieme alla autorizzazione di rendere pubblici nel report finale tutti i dati rilevanti precedentemente non pubblicati. Contrariamente ad altri enti che si occupano di health technology assessment, l'IQWiG non accetta “dati confidenziali”. Nel caso della reboxetina, la Pfizer non ha fornito una

lista completa degli studi non pubblicati la cui esistenza è stata rilevata da pubblicazioni secondarie. Solo in seguito, la ditta produttrice ha deciso di fornire i dati mancanti la cui valutazione ha evidenziato la mancanza di benefici del farmaco che ne ha determinato l'interruzione della rimborsabilità da parte del sistema sanitario assicurativo tedesco.

Attualmente, tuttavia, una volta che un farmaco è stato approvato, non esiste alcun obbligo legale per le ditte produttrici di fornire dati aggiuntivi agli enti che si occupano di health technology assessment. La differenza tra le decisioni prese dall'EMA (che ha approvato la reboxetina nel 1997) e la FDA (che nel 2001 non ne ha concesso l'autorizzazione per mancanza di incontrovertibili evidenze di efficacia) sottolinea come non esista un sistema che solleciti il primo ente regolatorio che ha approvato il farmaco a procedere ad una revisione dei dati considerati in precedenza.

**Conflitto di interesse:** il lavoro è stato finanziato dall'IQWiG. Diversi autori dichiarano dei conflitti di interesse con varie ditte farmaceutiche delle quali alcuni sono stati dipendenti.

**Parole chiave:** reboxetina, depressione, revisione sistematica/metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Eyding D et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 341:doi:10.1136/bmj.c4737.

Wieseler B et al. Drug studies a tale of hide and seek. *BMJ* 2010; 341: 809-10.

Loder E, Godlee F. Missing clinical trial data setting the record straight. *BMJ* 2010; 341: 787-88.

### Antidepressivi triciclici e cefalea: una revisione sistematica con metanalisi

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Gli antidepressivi triciclici sono utilizzati per la prevenzione della cefalea da molti anni. Per valutare efficacia e tollerabilità di questi farmaci nel trattamento dell'emicrania, della cefalea muscolo-tensiva e mista è stata condotta una revisione sistematica con metanalisi.

La ricerca è stata effettuata, senza restrizioni di lingua e fino a marzo 2010, sui database: Medline, Embase, CRISP, FEDRIP, Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PsycLIT e PsycINFO.

Sono stati inclusi i RCT pubblicati condotti su soggetti adulti con emicrania o cefalea tensiva (diagnosticata secondo i criteri dell' International Headache Society) che ricevevano antidepressivi triciclici come unico trattamento per un minimo di quattro settimane.

I gruppi di confronto ricevevano placebo, un trattamento farmacologico alternativo o un intervento non farmacologico

Sono stati esclusi gli studi in cui la cefalea era secondaria ad abuso di farmaci, commozione cerebrale o puntura lombare.

L'analisi è stata condotta su frequenza (numero di attacchi per l'emicrania e numero di giorni per la cefalea muscolo-tensiva), intensità e indice di cefalea (ottenuto moltiplicando la frequenza per l'intensità degli attacchi).

Su 1.471 potenziali articoli, 37 (13 relativi ad emicrania, 17 a cefalea muscolo-tensiva, 6 a cefalea cronica mista ed uno a cefalea psicogena) rispondevano ai criteri di inclusione, per un totale di 3.176 pazienti.

Gli studi avevano una durata media di 10 settimane (range 4-26) ed avevano preso in esame una media di 70 soggetti (range 10-554). Il 73% dei partecipanti era di sesso femminile e l'età media era di 39,6 anni.

In 20 trial, i triciclici erano confrontati verso placebo, mentre negli altri verso le seguenti alternative farmacologiche: inibitori del reuptake della serotonina (SSRI),  $\beta$ -bloccanti, antidepressivi eterociclici, buspirone, diidroergotamina, flunarizina e ritanserina (*ndr: non in commercio in Italia*). Sono stati inclusi nell'analisi anche trial in cui i triciclici venivano confrontati con strategie non farmacologiche: terapia cognitivo-comportamentale, stress management, biofeedback, manipolazione spinale ed elettrostimolazione cerebrale transcranica.

Gli antidepressivi triciclici hanno ridotto significativamente il numero di giorni di cefalea muscolo-tensiva ed il numero di attacchi di emicrania rispetto al placebo (differenza media standardizzata -1,29; IC 95% da -2,18 a -0,39; -0,70, da -0,93 a -0,48), ma non rispetto agli SSRI (-0,80, da -2,63 a 0,02; -0,20, da -0,60 a 0,19). L'efficacia dei triciclici aumentava con la durata del trattamento ( $\beta$ =0,11; da -0,63 a -0,15;  $p<0,0005$ ). Inoltre, i triciclici avevano maggiore probabilità di ridurre di almeno il 50% l'intensità della cefalea rispetto al placebo (RR per la cefalea tensiva: 1,41; 1,02-1,89; per l'emicrania: 1,80; 1,24-2,62) o agli SSRI (1,73; 1,34-2,22 e 1,72, 1,15-2,55).

I triciclici sono stati associati ad un maggiore rischio di eventi avversi rispetto a placebo (1,53; 1,11-2,12) e a SSRI (2,22; 1,52-3,32), come secchezza delle fauci ( $p<0,0005$  per entrambi), sonnolenza ( $p<0,0005$  per entrambi) ed aumento ponderale ( $p<0,001$  per entrambi), ma il rischio di abbandono della terapia non differiva rispetto a placebo o a SSRI (placebo: 1,22; 0,83-1,80; SSRI: 1,16; 0,81-2,97).

Pochi studi hanno confrontato i triciclici con altre modalità di trattamento sia farmacologico che non farmacologico, senza evidenziare differenze.

Gli antidepressivi triciclici sono efficaci nella prevenzione dell'emicrania e della cefalea di tipo tensivo, anche più degli SSRI, sebbene causino un maggior numero di eventi avversi. L'efficacia sembra inoltre aumentare nel tempo.

Questa metanalisi non è scevra da limiti: 1) non è chiaro se i triciclici siano migliori di altri trattamenti profilattici di uso comune, come  $\beta$ -bloccanti ed antiepilettici, anche perché sono pochi gli studi di confronto; 2) gli studi analizzati sono di bassa qualità e la maggior parte è di piccole dimensioni o di breve durata (in media 11 settimane); 3) non è possibile stabilire se gli effetti del trattamento siano indipendenti dalla depressione; 4) non è riportato l'uso concomitante di farmaci "al bisogno" ad azione diretta (es. analgesici); 5) non è possibile stabilire in base ai dati disponibili la dose ottimale; 6) esiste una considerevole eterogeneità dei risultati e non è possibile escludere la presenza di *publication bias*.

Inoltre, come sottolineato nell'editoriale di accompagnamento, le domande più importanti rimangono ancora senza una risposta. Non è noto, ad esempio, se quello dell'amitriptilina sia un effetto di classe o meno, se i nuovi antidepressivi selettivi ad azione sia serotoninergica che noradrenergica conservino la stessa efficacia dei triciclici, ma con un migliore profilo di tollerabilità, quali siano i migliori candidati al trattamento coi triciclici e se i triciclici possano essere associati ad altri trattamenti farmacologici e non nei non responders alla monoterapia.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** antidepressivi triciclici, cefalea, revisione sistematica con metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Jackson JL et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c5222; doi:10.1136/bmj.c5222.

Holroyd KA, Bendtsen L. Tricyclic antidepressants for migraine and tension-type headaches. *BMJ*. 2010;341:c5250; doi: 10.1136/bmj.c5250.



**Blocco del sistema renina-angiotensina e funzioni cognitive in pazienti ad alto rischio di patologie cardiovascolari: analisi dei dati degli studi ONTARGET e TRANSCEND**

A cura dei Dott. Giulio Giustarini e Marco Tuccori

Stroke e altri fattori di rischio cardiovascolare (in particolare l'aumento della pressione arteriosa) costituiscono un elemento importante per lo sviluppo di forme di demenza sia di origine vascolare che degenerativa e di alterazioni cognitive. Il blocco del sistema renina-angiotensina (SRA) riduce le percentuali di eventi cardiovascolari maggiori, compreso lo stroke, soprattutto mediante una riduzione della pressione arteriosa. Fino a che punto il beneficio di questi trattamenti si estenda alla prevenzione della demenza è però oggetto di dibattito.

Gli studi ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) e TRANSCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*) hanno riportato gli effetti dei trattamenti con un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB) e un ACE-inibitore sugli esiti cardiovascolari maggiori in pazienti con patologie cardiovascolari o diabete ad alto rischio senza insufficienza cardiaca (*vedi Newsletter n. 12 del 15-04-2008; n. 21 del 15-09-2008; n. 23 del 15-10-2008; n. 41 del 01-08-2009*).

Il presente studio ha esaminato gli effetti del blocco del SRA sulla funzione cognitiva di pazienti arruolati in questi 2 RCT. TRANSCEND e ONTARGET hanno avuto luogo in 40 nazioni presso 733 centri. Questi studi hanno arruolato pazienti di entrambi i sessi di età  $\geq 55$  anni con diagnosi di patologie cerebrovascolari, delle arterie coronariche, dei vasi periferici o diabete con danno d'organo terminale, senza indicazioni definite (es. insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, ostruzione primaria valvolare o del flusso cardiaco in uscita emodinamicamente significativa) o controindicazioni ai trattamenti in studio (es. impossibilità all'interruzione o ipersensibilità nota a terapie con ARB o ACE-inibitori). Sono stati esclusi dallo studio soggetti con comorbidità significative o con situazioni sociali che impedissero follow-up pratici e sicuri nel lungo periodo, e pazienti con condizioni mediche specifiche quali pericardite costrittiva, patologie cardiache congenite complesse, sincope ad eziologia sconosciuta, interventi chirurgici cardiaci e di rivascularizzazione nei 3 mesi precedenti, ipertensione non controllata indipendentemente dal trattamento (pressione sistolica  $>160$  mm Hg o pressione distolica  $>100$  mm Hg), trapianto di cuore, stroke causato da emorragia subaracnoidea, stenosi delle arterie renali maggiori, concentrazioni di creatina  $>265$  mmol/L, disfunzioni epatiche significative, differente patologia cardiovascolare pregressa o in presenza di prognosi infausta.

I pazienti eleggibili hanno iniziato lo studio con un periodo di *run-in* di 3 settimane in singolo cieco nel quale le dosi dei farmaci sono state titolate opportunamente.

Nello studio ONTARGET, 25.620 (88%), dei 29.019 pazienti entrati nella fase *run-in*, sono stati randomizzati nei seguenti gruppi di trattamento: telmisartan 80 mg/die (n=8.542), ramipril 5 mg/die (n=8.576), telmisartan 80 mg/die + ramipril 5 mg/die *double-dummy* (n=8.502). Dopo 2 settimane, nel gruppo ramipril la dose del farmaco è stata incrementata a 10 mg/die.

Nello studio TRANSCEND, dei 6.666 pazienti entrati nella fase *run-in*, 5.926 (89%) sono stati randomizzati nei seguenti gruppi di trattamento: telmisartan 80 mg/die (n=2.954) e placebo (n=2.972).

Sono state effettuate visite di follow-up alla sesta settimana, dopo 6 mesi e poi ogni 6 mesi fino alla fine dello studio. Durante il periodo di follow-up sono state acquisite informazioni sulla funzionalità cognitiva usando il Mini-Mental State Examination (MMSE), al fine di individuare demenza o significativo indebolimento cognitivo.

Le misure principali di *esito* per questa analisi comprendevano: 1) deficit cognitivo, definito o dalla diagnosi di demenza/deficit cognitivo riportata dagli investigatori e confermata dal medico

specialista, o da uno score al MMSE minore o uguale a 23 durante il follow-up, in pazienti che non avevano riportato demenza o deficit cognitivi al basale; 2) declino cognitivo definito come una perdita di 3 o più punti tra il punteggio al MMSE al basale e quello registrato durante il follow-up. Sono state inoltre confrontate, tra i differenti gruppi di trattamento, le variazioni nei punteggi del MMSE ottenute nella valutazione finale rispetto a quella iniziale.

L'analisi è stata condotta al fine di stimare, tramite un modello di regressione logistica, l'odds ratio (OR) per gli esiti dicotomici. Le variabili considerate nel modello di regressione sono state: età, sesso, livello scolastico ( $\geq 9$  e  $< 9$  anni), principale gruppo etnico (bianco *versus* altri), storia clinica di ipertensione, patologie coronariche, stroke, attacco ischemico transitorio (TIA), abitudine al fumo, consumo di alcool (nessuno,  $< 4$  o  $\geq 4$  drink standard giornalieri), uso di antiipiastrinici, statine o  $\beta$ -bloccanti, punteggio iniziale ridotto del MMSE ( $\leq 25$ ).

E' stata anche realizzata una revisione sistematica degli studi clinici che avevano valutato la funzione cognitiva (o la demenza, se disponibile) o il declino cognitivo utilizzando il MMSE con un minimo di 1.000 anni-paziente di follow-up in ciascun gruppo randomizzato. Per ciascuno studio e ciascun esito sono stati calcolati il rischio relativo e la sua varianza in accordo con il principio dell'*intention to treat*. Una analisi di metaregressione è stata condotta per esplorare l'associazione tra la differenza nella pressione sistolica durante il follow-up tra i gruppi randomizzati e il logaritmo del rischio relativo per gli esiti.

Durante una durata media di 56 mesi di follow-up nello studio ONTARGET il deficit cognitivo è stato osservato in 652 (8%) dei 7.865 pazienti assegnati a ramipril, in 584 (7%) dei 7.797 in trattamento con telmisartan e in 618 (8%) di quelli in terapia combinata (combinazione *versus* ramipril: OR 0,95, IC 95% 0,85-1,07;  $p = 0,39$ ; telmisartan *versus* ramipril: OR 0,90, 0,80-1,01;  $p = 0,06$ ). I corrispondenti dati per l'indebolimento cognitivo sono stati rispettivamente 1.314 (17%), 1.279 (17%) e 1.240 (17%) casi in ciascuno gruppo (telmisartan *versus* ramipril: OR 0,97; 0,89-1,06;  $p = 0,53$ ; combinazione *versus* ramipril: OR 0,95; 0,88-1,04,  $p = 0,28$ ).

Nello studio TRANSCEND il deficit cognitivo è stato osservato in 239 (9%) dei 2.694 partecipanti in trattamento con telmisartan in confronto ai 245 (9%) dei 2.689 assegnanti a placebo. I corrispondenti dati per l'indebolimento cognitivo sono stati: 454 (17%) e 412 (16%) casi nei rispettivi gruppi di trattamento (OR 1,10; 0,95-1,27,  $p = 0,22$ ).

I dati aggregati dei due studi suggeriscono che la frequenza di alterazioni cognitive era più bassa nei pazienti compresi nel terzile più basso di pressione sistolica per l'*endpoint* della demenza ( $p < 0,0001$ ).

I dati ottenuti negli studi ONTARGET e TRANSCEND sono stati combinati con quelli di altri RCT che avevano valutato gli effetti di terapie anti-ipertensive sulla funzione cognitiva. La metanalisi mostra che l'abbassamento pressorio non è significativamente più efficace del placebo (o del controllo) nel ridurre il rischio di alterazioni cognitive (RR 0,97; 0,92-1,01) e declino cognitivo (RR 0,97; 0,93-1,01).

Gli studi ONTARGET e TRANSCEND hanno mostrato che diverse strategie di inibizione del SRA non hanno effetti benefici significativi sulla funzione cognitiva in pazienti con malattie cardiovascolari o diabete mellito.

I limitati effetti rilevati con il blocco del SRA sono simili a quelli attesi dall'analisi di metaregressione e associati con la riduzione osservata nella pressione sistolica.

Questi risultati sono in linea con quelli di altri studi che non mostrano benefici evidenti dell'abbassamento pressorio sulla prevenzione delle alterazioni cognitive in diversi anni di trattamento.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Boheringer-Ingelheim.

**Parole chiave:** deficit cognitivo, demenza, inibizione renina-angiotensina, analisi combinata.

#### Riferimento bibliografico

Anderson C et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2010; DOI:10.1016/s1474-4422(10)70250-7.

### **Pancreatite acuta in associazione a diabete di tipo 2 e farmaci antidiabetici: uno studio di coorte basato sulla popolazione**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La pancreatite acuta viene definita come un processo infiammatorio acuto del pancreas. Da quanto riportato in letteratura, questa patologia mostra variazioni geografiche nella popolazione generale con tassi di incidenza nei paesi occidentali che risultano compresi tra 4 e 100 casi per 100.000 anni-persona. È stato tra l'altro osservato un notevole incremento dell'incidenza della pancreatite acuta negli ultimi 40 anni, in coincidenza con un trend in aumento di diabete di tipo 2 e obesità, patologie associate a svariati fattori di rischio per l'insorgenza di processi infiammatori del pancreas.

Alcuni studi osservazionali hanno riportato un rischio di pancreatite acuta tra i pazienti diabetici 2-3 volte più elevato rispetto alla popolazione generale.

Le informazioni disponibili su questa associazione, ed in particolare sull'eventuale influenza dei trattamenti antidiabetici, sono piuttosto limitate.

Al fine di determinare il rischio di pancreatite acuta in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2, è stato effettuato in Inghilterra uno studio di coorte basato sulla popolazione con analisi caso-controllo di tipo nested, utilizzando l'*Health Improvement Network Database* (THIN).

Il THIN è un database longitudinale costituito da dati diagnostici e di prescrizione registrati dai medici di medicina generale del Regno Unito nella loro pratica clinica quotidiana.

Nello studio di coorte, condotto tra il gennaio 1996 ed il 31 dicembre 2006, la popolazione di origine includeva tutti gli individui di età compresa tra 20 e 79 anni, arruolati dal proprio medico nel THIN da almeno due anni, che avevano ricevuto la prima prescrizione farmacologica almeno un anno prima di essere reclutati nello studio ed un contatto sanitario nei due anni precedenti.

Sono stati esclusi i soggetti con storia pregressa di cancro (eccetto cancro cutaneo non melanotico) o patologia pancreaticata. Per incompletezza dei dati, sono stati censurati i pazienti di età  $\geq 70$  anni con follow-up superiore ad un anno e numero di visite inferiore a 2 nel periodo di osservazione.

Sono state individuate due coorti all'interno della popolazione originaria: una coorte costituita da pazienti affetti da diabete di tipo 2 ed una formata da individui non affetti da diabete, selezionati dalla popolazione generale. I soggetti sono stati seguiti per un periodo di follow-up che si concludeva al momento della comparsa di uno dei seguenti *endpoint*: diagnosi registrata di pancreatite acuta, cancro, compimento di 80 anni di età, morte, termine del periodo di studio.

Su una coorte di 85.525 pazienti diabetici e 200.000 individui non affetti da diabete selezionati dalla popolazione generale, sono stati confermati 419 casi incidenti di pancreatite acuta, di cui 243 nella popolazione generale e 176 nella coorte dei pazienti diabetici. I tassi di incidenza crudi corrispondevano, rispettivamente, a 30,1 e 54,0 per 100.000 anni-persona. Il valore aggiustato del rapporto dei tassi di incidenza nei pazienti diabetici era di 1,77 (IC 95%: 1,46-2,15), corrispondente ad un aumento del rischio di insorgenza del primo episodio di pancreatite acuta di circa il 79% rispetto alla popolazione generale.

Nella coorte complessiva è stata individuata un'associazione tra età e comparsa di pancreatite. Rispetto ai pazienti di età inferiore ai 40 anni, il rischio aumentava nei soggetti appartenenti alle fasce d'età 40-59, 60-69,  $\geq 70$  anni, rispettivamente del 17%, 20% e 50% ( $P_{\text{trend}} 0,02$ ). Andando a valutare un eventuale effetto di interazione, è stato identificato un trend significativo di ridotta associazione tra diabete e pancreatite acuta con l'aumentare dell'età ( $P=0,019$ ). I risultati non si modificavano sulla base del sesso dei pazienti.

Nell'analisi caso-controllo nested, dopo aggiustamento per fattori multipli (comorbidità, esposizione a farmaci, variabili demografiche e riguardanti lo stile di vita), l'entità dell'associazione nei pazienti diabetici si riduceva (OR aggiustato 1,37; 0,99-1,89). Tra i farmaci antidiabetici, gli utilizzatori correnti di insulina presentavano un rischio ridotto di pancreatite acuta (OR aggiustato 0,35; 0,20-0,61) rispetto ai non utilizzatori. Inoltre, l'utilizzo pregresso di sulfaniluree era associato ad aumento significativo di pancreatite (OR aggiustato 2,58; 1,34-4,96) rispetto al non uso.

Analizzando l'impatto della durata del trattamento antidiabetico (breve =  $<1$  anno; media = 1-3 anni; lunga =  $>3$  anni), una riduzione del rischio di pancreatite acuta è stato osservato per l'insulina utilizzata a breve, medio e lungo termine e per la metformina a lungo termine; un aumento è stato invece rilevato tra gli utilizzatori a lungo termine di sulfaniluree, e nessuna variazione statisticamente significativa tra gli utilizzatori di altri farmaci antidiabetici. Infine, è stato riscontrato un incremento dell'incidenza di pancreatite acuta in associazione a fumo, consumo di alcool  $\geq 30$  unità settimanali, anamnesi positiva per patologie gastrointestinali, uso corrente di paracetamolo e di ACE-inibitori.

Il principale limite dell'analisi consiste nel fatto che, nonostante i dati siano stati aggiustati per svariati potenziali fattori di rischio di pancreatite acuta, è possibile che non siano stati presi in debita considerazione ulteriori fattori di confondimento.

I risultati di questo studio confermano che il diabete di tipo 2 potrebbe essere associato ad un lieve incremento del rischio di pancreatite acuta. Tale rischio è risultato più elevato nei pazienti più giovani. L'uso di insulina e l'impiego a lungo termine di metformina nel diabete di tipo 2 sembrano ridurre l'incidenza di pancreatite acuta, mentre quello a lungo termine delle sulfaniluree potrebbe incrementarla. Sono necessarie ulteriori ricerche per confermare queste associazioni.

**Parole chiave:** antidiabetici/diabete, pancreatite acuta, studio di coorte basato su popolazione.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato sponsorizzato dall'azienda farmaceutica Novartis.

#### Riferimento Bibliografico

Gonzalez-Perez A et al Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and anti-diabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2010; doi: 10.2337/dc10-0842.

#### **Step-up therapy con tiotropio bromuro in adulti con asma non controllata: lo studio TALC (Tiotropium Bromide as an Alternative to Increased Inhaled Glucocorticoid in Patients Inadequately Controlled on a Lower Dose of Inhaled Corticosteroid)**

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Molti adulti affetti da asma bronchiale hanno un inadeguato controllo dei sintomi con la sola terapia corticosteroidica; le opzioni terapeutiche per un miglior controllo sono: introduzione in terapia di farmaci anti-leucotrieni,  $\beta$ -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) o aumento della dose di corticosteroidi inalatori. Recentemente, la FDA ha sollevato delle perplessità riguardo all'utilizzo di

LABA con l'indicazione di ridurre, ove possibile, l'utilizzo di tali farmaci, comportando contestualmente la necessità di altre strategie terapeutiche.

L'utilità degli anticolinergici nell'asma non è ancora stata dimostrata: una review Cochrane (*Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003269) sull'impiego dell'ipratropio bromuro non evidenziava vantaggi per il suo utilizzo routinario in pazienti asmatici, mentre l'efficacia di tiotropio non è stata ancora stabilita. Il tiotropio è un farmaco anticolinergico a lunga durata d'azione con un'emivita superiore a 24 ore, approvato per il trattamento della BPCO, ma non dell'asma.

Nello studio, con disegno crossover in doppio cieco, sono state testate 2 ipotesi: 1) la superiorità dell'aggiunta di tiotropio bromuro in pazienti con asma non controllata dalla sola terapia steroidea per via inalatoria rispetto al raddoppio della dose di quest'ultima; 2) la non inferiorità del tiotropio rispetto all'aggiunta di LABA.

Criteri di inclusione erano: età  $\geq 18$  anni, storia di asma confermata con reversibilità al broncodilatatore o iperresponsività bronchiale;  $FEV_1 > 40\%$  e status di non fumatore ( $< 10$  pacchetti/anno).

Criteri di esclusione erano: uso di altri farmaci per l'asma o di farmaci controindicati, malattie di rilievo o patologie polmonari diverse dall'asma, disfunzione delle corde vocali, infezioni del tratto respiratorio o esacerbazioni significative dell'asma nelle ultime 4 settimane, crisi asmatiche potenzialmente pericolose negli ultimi 5 anni, gravidanza o mancato ricorso a metodi contraccettivi in caso di età fertile, terapia di desensibilizzazione diversa da un regime di mantenimento stabilito, incapacità ad utilizzare il dispenser impiegato nello studio.

Tra giugno 2007 e giugno 2009, sono stati reclutati 826 pazienti per 2 studi distinti con un periodo di *run-in* comune, successivamente assegnati ai due trial in base alla gravità dell'asma e al controllo dei sintomi: dei 652 pazienti considerati eleggibili, 363 avevano un miglior controllo e sono stati assegnati allo studio BASALT (*Best Adjustment Strategy for Asthma over Long Term*), mentre 289 pazienti con controllo peggiore sono stati assegnati allo studio TALC.

Nelle 4 settimane di *run-in* tutti i pazienti sono stati trattati con beclometasone inalatorio (80  $\mu\text{g}$  BID) con sospensione di tutti gli altri farmaci anti-asmatici.

I pazienti dello studio TALC sono poi stati trattati con 3 schemi terapeutici della durata di 14 settimane ciascuno intervallati da un periodo di wash-out di 2 settimane: 1) beclometasone a basso dosaggio (40  $\mu\text{g}$  BID) + tiotropio bromuro (18  $\mu\text{g}$  OD) + salmeterolo placebo 2) beclometasone a doppio dosaggio (160  $\mu\text{g}$  BID) + tiotropio placebo e salmeterolo placebo 3) beclometasone (80  $\mu\text{g}$  BID) + salmeterolo (50  $\mu\text{g}$  BID) + tiotropio placebo.

L'*outcome* primario era il picco di flusso espiratorio mattutino (PEF).

Gli *outcome* secondari erano:  $FEV_1$  prima della broncodilatazione, numero di giorni con controllo dell'asma (pazienti asintomatici o non in necessità di broncodilatatori di soccorso), sintomi asmatici, utilizzo di broncodilatatori di soccorso, riesacerbazioni, ricorso a servizi medici, marker di infiammazione (ossido nitrico e presenza di eosinofili nell'espettorato) e risultati di questionari validati per l'asma.

Il 67,1% (n=141) dei soggetti era di sesso femminile; il 28,1% era di razza nera e l'11,4% di etnia ispanica; il  $FEV_1$  medio basale era  $2,31 \pm 0,77$  litri (71,5  $\pm$  14,9% del valore previsto) e il punteggio medio dell'*Asthma Control Questionnaire* era  $1,64 \pm 0,73$ .

Il valore basale del PEF mattutino prima dell'inizio dei 3 trattamenti era simile ( $377,2 \pm 117,0$ ,  $383,9 \pm 117,6$  e  $383,0 \pm 115,0$  l/min, rispettivamente) e del  $FEV_1$  ( $2,31 \pm 0,77$ ,  $2,36 \pm 0,77$ , e  $2,36 \pm 0,75$  litri, rispettivamente), mentre la proporzione di giorni in cui l'asma era ben controllata è aumentata da  $0,21 \pm 0,33$  prima del trattamento 1 e di  $0,34 \pm 0,40$  e  $0,34 \pm 0,41$  prima dei trattamenti 2 e 3, rispettivamente. I marker di infiammazione erano bassi sia al basale che dopo i diversi trattamenti.

I pazienti trattati con tiotropio hanno mostrato valori di PEF mattutino 25,8 l/min più alti rispetto a quelli trattati con corticosteroidi a dosaggio doppio (IC 95%, 14,4-37,1;  $p < 0,001$ ); anche il PEF serale è risultato superiore nei pazienti trattati con tiotropio rispetto a quello dei pazienti trattati con glucocorticoidi a dose doppia con una differenza di 35,3 l/min (24,6-46,0;  $P < 0,001$ ), il valore FEV<sub>1</sub> prima del broncodilatatore con una differenza di 0,10 litri (0,03-0,17;  $p = 0,004$ ), la percentuale dei giorni in cui l'asma era controllata, con una differenza di 0,079 (0,019-0,140;  $p = 0,01$ ); il punteggio dei sintomi giornalieri, con una differenza di -0,11 punti (da -0,16 a -0,06;  $P < 0,001$ ); il punteggio dell'*Asthma Control Questionnaire*, con una differenza di -0,18 punti (da -0,34 a -0,03;  $p = 0,02$ ) e il FEV<sub>1</sub> dopo 4 puff di albuterolo, con una differenza di 0,04 litri (0,01-0,08;  $p = 0,01$ ).

In merito agli *outcome* secondari, non sono emerse differenze significative tra il trattamento con tiotropio e salmeterolo per quanto riguarda: PEF mattutino, che è stato 6,4 l/min più elevato tra i pazienti trattati con tiotropio (da -4,8 a 17,5;  $p = 0,26$ ), PEF serale, con una differenza di 10,6 l/min (da -0,1 a 21,3;  $p = 0,05$ ), percentuale di giorni di controllo dell'asma ( $p = 0,78$ ), punteggio per i sintomi giornalieri ( $p = 0,10$ ), punteggio dell'*Asthma Control Questionnaire* ( $p = 0,18$ ) e percentuale di eosinofili nell'espettorato ( $p = 0,49$ ). L'ipotesi nulla di inferiorità è stata respinta a favore dell'ipotesi alternativa di non inferiorità con livello di significatività di 0,025 per PEF mattutino, FEV<sub>1</sub> pre- broncodilatatore e proporzione di giorni in cui l'asma è controllata. Il FEV<sub>1</sub> prima del broncodilatatore era a favore del tiotropio, con un aumento di 0,11 litri (0,04-0,18,  $p = 0,003$ ), così come il FEV<sub>1</sub> dopo quattro puff di albuterolo, con un aumento di 0,07 litri (0,05-0,10,  $p < 0,001$ ).

Una riacutizzazione dell'asma si è verificata in 9 pazienti trattati con tiotropio, 16 con corticosteroidi a dosaggio doppio e 5 con salmeterolo; i pazienti in terapia con la doppia dose di beclometasone avevano il maggior numero di visite non programmate per sintomi asmatici. Si sono verificati 2 ricoveri per asma: uno tra i pazienti trattati con tiotropio e uno tra quelli trattati con corticosteroidi a doppio dosaggio. Si sono verificati 12 eventi avversi gravi: 3 tra i trattati con tiotropio, 4 tra i trattati con dosaggio doppio di corticosteroidi, 4 tra i randomizzati a salmeterolo e uno nel periodo di run-in.

L'aggiunta di tiotropio ha mostrato un miglioramento dei sintomi e della funzione polmonare in pazienti asmatici non adeguatamente controllati con la sola terapia corticosteroidica inalatoria, con effetti non inferiori a quelli ottenuti con l'aggiunta di salmeterolo.

Tra i limiti dello studio messi in luce dall'editoriale, c'è la durata limitata di ciascun periodo di osservazione che non permette un'adeguata valutazione delle riacutizzazioni, indicatore molto importante di controllo della malattia.

Inoltre, l'effetto broncodilatatorio del tiotropio potrebbe mascherare una sottostante infiammazione delle vie aeree non controllata dai corticosteroidi: se questo farmaco dovesse quindi entrare a far parte della terapia antiasmatica andrebbe utilizzato con oculatezza.

Sono dunque necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza e l'efficacia del tiotropio e di altri anticolinergici a lunga durata d'azione nella terapia dell'asma.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal National Heart, Lung, and Blood Institute.

**Parole chiave:** tiotropio bromuro, asma, studio crossover.

#### Riferimenti bibliografici

Peters SP et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715-26.

Smith LJ. Anticholinergics for patients with asthma? *N Engl J Med* 2010; 363: 1764-5.

**Effetti delle statine sulla condizione ossea delle donne in post-menopausa: una revisione sistematica di RCT**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Studi sugli animali e *in vitro* hanno evidenziato che le statine esercitano effetti benefici sulla formazione delle ossa, attraverso due possibili vie: l'espressione della proteina-2 morfogenetica delle ossa, indipendente dalla nitrossido-sintetasi (NOS) endoteliale, e la produzione del VEGF, che dipende dall'attività della NOS endoteliale. Le statine possono anche inibire la funzione e ridurre il numero degli osteoclasti agendo su un sito diverso da quello dei bifosfonati. Tuttavia, negli studi clinici tale associazione rimane incerta. In alcune metanalisi, che hanno incluso studi caso-controllo e di coorte, è stato evidenziato un effetto positivo, che potrebbe essere però attribuito a fattori di confondimento non misurati.

Lo scopo principale di questa revisione sistematica è stato quello di determinare se le statine possono prevenire le fratture nelle donne in post-menopausa.

La ricerca è stata effettuata, senza restrizioni di lingua, considerando tutte le pubblicazioni tra gennaio 1966 e dicembre 2009, presenti in diversi database: Medline, EMBASE, Current Content, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Cochrane Database of Systematic Reviews.

Sono stati inclusi tutti i RCT in cui sono state utilizzate statine da sole o in associazione a supplementi di calcio e vitamina D verso placebo.

Sono stati esclusi gli studi duplicati, quelli senza un gruppo controllo o placebo e quelli in cui le statine sono state utilizzate in associazione ad altri trattamenti (es. fluoruro, ormoni o terapie antiassorbitive come i bifosfonati).

L'*outcome* primario era rappresentato dalle fratture riportate in qualsiasi sede, mentre gli *outcome* secondari includevano la densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) e i marker di turnover osseo, tra cui 2 marker di formazione ossea (fosfatasi alcalina ossea, *bone alkaline phosphates*, *BALP*, e osteocalcina) e 2 di riassorbimento osseo (c-telopeptide del collagene di tipo 1, *CTX*, e n-telopeptide del collagene di tipo 1, *NTX*).

Su 896 referenze selezionate, nell'analisi finale sono stati inclusi 6 studi. In 2 trial (durata 8 e 12 settimane) erano riportati i dati sui marker di turnover osseo, mentre in altri 2 (durata 1 anno) erano disponibili i dati su BMD e marker di turnover osseo. Negli altri 2 (durata >5 anni) l'*outcome* era rappresentato dalle fratture. In uno di questi studi erano inclusi 5 gruppi (1 esposto a placebo e gli altri 4 trattati rispettivamente con 10, 20, 40 e 80 mg di atorvastatina).

In totale, sono state incluse nell'analisi 3.022 donne in post-menopausa (età media >62,7 anni). In 2 studi i pazienti sono stati trattati con atorvastatina, in 1 con fluvastatina, in 1 con simvastatina, in 1 con lovastatina e in 1 con pravastatina. Complessivamente, tutti gli studi erano di qualità elevata, prevedevano un disegno in doppio cieco e riportavano il numero di pazienti persi al follow-up, anche se in uno studio questo numero era >20%.

### Fratture

In 2 RCT sono stati riportati i dati sulle fratture. Si trattava di analisi secondarie degli effetti della riduzione dei lipidi sugli *outcome* cardiaci. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella riduzione delle fratture in ciascun gruppo.

In 1 dei due trial, 498 pazienti sono stati esposti a placebo e 499 sono stati trattati con lovastatina. In entrambi i gruppi si è verificato 1 caso di frattura.

Nell'altro trial, lo studio LIPID (*Long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease*), 9.014 soggetti (1.516 donne) sono stati randomizzati a ricevere pravastatina (756 donne) o placebo

(760 donne) e sono stati seguiti fino a 6 anni. Le fratture sono state riportate in 46 donne trattate con pravastatina e in 59 esposte a placebo.

Poiché le due statine utilizzate nei due studi differivano dal punto di vista farmacocinetico (la lovastatina è lipofila, mentre la pravastatina è idrofila), l'eterogeneità clinica era statisticamente significativa, per cui i dati dei due studi non sono stati combinati.

### BMD

In 2 RCT sono stati riportati i dati su BMD. Nella metanalisi è stato evidenziato che, quando nelle donne in post-menopausa è stata utilizzata una statina invece del placebo, non è stato osservato un aumento della BMD a livello della colonna lombare in un periodo di 1 anno (differenza media standardizzata, SMD, -0,08; IC 95% da -0,31 a 0,15). Non è stato riscontrato neanche un aumento di BMD a livello dell'anca (0,08; da -0,16 a 0,31).

### Marker di turnover osseo

In 4 RCT sono stati riportati i dati sui marker di turnover osseo e nella maggior parte di essi era evidente un effetto negativo del trattamento. Nella metanalisi non è stato osservato un effetto statisticamente significativo sull'osteocalcina (-0,03; da -0,23 a 0,17) o sul BALP (-0,01; da -0,22 a 0,21). Non sono stati osservati effetti su CTX (0,09; da -0,11 a 0,29) né su NTX (differenza media pesata -0,24; da -5,66 a 5,18).

Per determinare se l'effetto del trattamento con statine risultava modificato dalla durata della somministrazione, è stata effettuata un'analisi per sottogruppi utilizzando i dati a 8 e 12 settimane e poi quelli successivi (52 settimane). Solo in uno studio (durata 8 settimane) sembrava che i livelli di BALP aumentassero del 7,3% nel gruppo esposto a placebo (SMD -0,78; da -1,37 a -0,20).

In questa revisione sistematica non è stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di fratture in seguito all'esposizione a statine. Tuttavia, i risultati negativi di due studi devono essere interpretati con cautela a causa della dimensione troppo piccola del campione. Inoltre, alcune fratture potrebbero non presentare sintomi clinici e quindi non essere rilevate se non tramite un esame radiologico. Un altro problema è rappresentato dal disegno degli studi che avevano l'obiettivo di rilevare differenze nell'incidenza di eventi cardiovascolari. Le pazienti non erano ad elevato rischio di fratture osteoporotiche, in quanto non sono state reclutate sulla base di una storia di frattura o ridotta densità ossea.

Per quanto riguarda i marker di turnover osseo, solo 1 studio ha evidenziato un piccolo aumento, ma statisticamente significativo, di BALP nel gruppo esposto a placebo. Tuttavia, tale riscontro non aveva un significato clinico.

I risultati di questa revisione sistematica non concordano con quelli di studi precedenti. Infatti, gli effetti positivi provengono soprattutto da studi osservazionali, in cui però sono stati identificati alcuni potenziali fattori di confondimento: 1) pazienti a minore rischio di osteoporosi; 2) utilizzo di farmaci concomitanti; 3) obesità; 4) riduzione del rischio di frattura legata a fattori associati al trattamento ipolipemizzante in generale piuttosto che al trattamento specifico con statine.

Questo studio è gravato da alcuni limiti. In primo luogo, la durata d'uso delle statine era molto variabile e le modifiche significative dei marker di turnover osseo sono evidenti dopo alcuni mesi di terapia. In secondo luogo, variavano anche le dosi e il tipo di statina. Infine, la dimensione del campione dei trial era piccola: dal momento che la frattura rappresenta un evento relativamente raro, ogni studio dovrebbe includere non meno di 20.000 partecipanti per rilevare una differenza statisticamente significativa nel rischio di fratture.

In questa revisione sistematica non è stato osservato un effetto protettivo delle statine sulle ossa nelle donne in post-menopausa.

**Conflitto di interesse:** nessuno riportato.



**Parole chiave:** statine, osteoporosi post-menopausale, revisione sistematica.

#### Riferimento bibliografico

Yue J, et al. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause* 2010; 17: 1071-9.

### **Efficacia e sicurezza dei corticosteroidi e di altri farmaci per iniezione nel trattamento della tendinopatia: una revisione sistematica di RCT**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Le tendinopatie colpiscono giovani (20-30 anni) e persone di mezza età (40-60 anni) e sono spesso difficili da gestire con successo. Questi disturbi sono caratterizzati da iperplasia angiofibroblastica, tra cui ipercellularità, neovascolarizzazione, aumento della sintesi proteica e disorganizzazione della matrice, ma non da infiammazione. L'assenza di una componente flogistica, unitamente agli scarsi risultati a lungo termine ed agli effetti avversi, ha messo in discussione il ricorso ad iniezioni di corticosteroidi ed ha contribuito ad un maggiore uso di iniezioni di altro tipo, come lauromacrogol (polidocanolo), plasma ricco di piastrine, tossina botulinica e proteinasi.

Lo scopo di questa revisione è stato quello di esaminare l'efficacia clinica e il rischio di eventi avversi delle iniezioni (comprese quelle di corticosteroidi) per il trattamento delle tendinopatie a breve, medio e lungo termine, e in diverse aree di tendinopatia.

È stata effettuata nel marzo 2010 una revisione sistematica della letteratura su 8 database (Medline, Cinahl, Embase, Web of Knowledge, Allied and Complementary Medicine, SPORTDiscus, Cochrane Controlled Trial Register e Physiotherapy Evidence Database) senza restrizioni di linguaggio, tipo di pubblicazione o data.

Sono stati inclusi RCT che confrontavano una o più iniezioni peritendinee con placebo o altri interventi non chirurgici (le iniezioni intramuscolari o intra-articolari sono state considerate non attinenti allo scopo di questa revisione).

*Outcome* predefiniti di dolore, funzionalità e miglioramento complessivo sono stati estratti come misure di efficacia clinica. La frequenza di tutti gli eventi avversi è stata utilizzata per valutare la sicurezza del trattamento.

I dati sono stati classificati in base alla durata e all'intervento di confronto. La durata del follow-up è stata classificata come a breve (4 settimane, range 0-12 settimane), medio (26 settimane, 13-26 settimane) e lungo termine (1 anno,  $\geq 52$  settimane). Il confronto è stato effettuato verso iniezione di placebo (soluzione salina o anestetico locale), non-intervento (osservazione o "wait and see"), FANS, fisioterapia, elettroterapia od ortesi.

Su 3.824 trial identificati, 41 soddisfacevano i criteri di inclusione, fornendo dati per 2.672 partecipanti. In molti RCT di alta qualità è stato dimostrato che le iniezioni di corticosteroidi riducevano il dolore a breve termine rispetto ad altri interventi, ma a medio e lungo termine questo effetto si annullava. Per esempio, in un'analisi combinata di trattamento per epicondiligia laterale, l'iniezione di corticosteroidi ha avuto un effetto di rilievo (definito come differenza media standardizzata, SMD > 0,8) sulla riduzione del dolore rispetto ad un non intervento a breve termine (SMD 1,44; IC 95% 1,17-1,71;  $p < 0,0001$ ), mentre il non intervento è risultato favorito a medio (-0,40; da -0,67 a -0,14;  $p < 0,003$ ) e a lungo termine (-0,31; da -0,61 a -0,01;  $p = 0,05$ ). L'efficacia a breve termine delle iniezioni di corticosteroidi per la tendinopatia della cuffia dei rotatori non è chiara.

Su 991 partecipanti che hanno ricevuto le iniezioni di corticosteroidi negli studi che hanno riportato eventi avversi, solo uno (0,1%) ha avuto un evento avverso grave (rottura del tendine).

In confronto al placebo, una riduzione del dolore è stata riportata per le iniezioni di ialuronato di sodio (a breve [3,91; 3,54-4,28; p<0,0001], medio[2,89; 2,58-3,20; p<0,0001] e lungo termine[3,91; 3,55-4,28; p<0,0001]), tossina botulinica (a breve termine [1,23; 0,67-1,78; p<0,0001]) e proloterapia (a medio termine [2,62; 1,36-3,88; p<0,0001]) per il trattamento dell'epicondilalgia laterale. Lauromacrogol (polidocanolo), aprotinina e plasma ricco in piastrine non si sono dimostrati più efficaci rispetto al placebo nel trattamento della tendinopatia achillea, mentre la proloterapia non è stata più efficace di quanto non fosse l'esercizio eccentrico.

Nel trattamento dell'epicondilalgia, esistono evidenze che i corticosteroidi iniettivi siano efficaci nel breve termine, mentre iniezioni di altri agenti potrebbero essere utili nel lungo termine. Tuttavia, la risposta al trattamento iniettivo non dovrebbe essere generalizzata data la variabilità degli effetti tra le sedi di tendinopatia.

Lo studio presenta alcuni limiti: la metanalisi è stata possibile solo per pochi trial con una sufficiente omogeneità; le conclusioni relative alle iniezioni di corticosteroidi e alla maggior parte delle iniezioni di altro tipo agli arti inferiori si sono basate su un RCT e quindi l'utilità clinica necessita di ulteriori approfondimenti. Inoltre, sono stati considerati solo RCT di elevata qualità, potendo così aver escluso altre informazioni cliniche valide.

Il commento che accompagna l'articolo sottolinea come questa ampia revisione non abbia potuto trovare studi di buona qualità riguardanti le terapie alternative alle iniezioni di corticosteroidi e come siano necessari ulteriori dati in merito.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** corticosteroidi, tendinopatia, revisione sistematica.

#### Riferimenti bibliografici

Coombes BK et al. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61160-9.

Scott A, Khan KM. Corticosteroids: short-term gain for long-term pain? *Lancet*, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61308-6.

### Terapia con ranibizumab della degenerazione maculare legata all'età (DMLE)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

In un *Clinical Therapeutics* pubblicato il 21 ottobre sul NEJM, JC Folk e EM Stone, descrivendo le evidenze cliniche disponibili, analizzano l'impiego del ranibizumab nella terapia della DMLE. Inoltre, riferendosi agli studi attualmente in corso, gli autori evidenziano le principali aree d'incertezza.

La DMLE è tra le principali causa di ipovisione. Inizialmente i pazienti presentano la forma definita secca della malattia, caratterizzata dallo sviluppo e dall'accumulo di depositi localizzati di materiale extracellulare e dalla comparsa di atrofia focale dell'epitelio pigmentato della retina. In alcuni pazienti con DMLE secca stabilizzata insorge in seguito la forma umida (neovascolare), caratterizzata dalla crescita di vasi anomali al di sotto dell'epitelio pigmentato della retina e tra

l'epitelio pigmentato e la retina sovrastante. La formazione di nuovi vasi – complicazione che interessa circa il 10% dei pazienti con DMLE – è responsabile di gran parte (forse del 90%) delle perdite gravi della visione nei pazienti affetti dalla malattia.

Ranibizumab è il frammento Fab di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che lega tutte le forme del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)-A, fattore la cui inibizione diminuisce sia la permeabilità sia la crescita dei nuovi vasi. I benefici esercitati dal ranibizumab nella DMLE neovascolare sono stati valutati in ampi studi controllati, nei quali sono stati reclutati pazienti con le due forme principali di neovascolarizzazione: classica e occulta. Nello studio *Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration* (MARINA) la somministrazione intravitreale mensile di ranibizumab è stata confrontata a quella del placebo in pazienti con DMLE e, in maggioranza, neovascolarizzazione occulta della coroide. A un anno, il 5% dei pazienti trattati con ranibizumab (0,3 o 0,5 mg) e il 38% di quelli di controllo hanno avuto un peggioramento del *visus* pari a 15 lettere (3 linee sulla cartella standard). Il 25% dei pazienti trattati con ranibizumab 0,3 mg, il 38% di quelli trattati con la dose 0,5 mg e solo il 5% di quelli di controllo hanno invece avuto un miglioramento del *visus* di 15 lettere (Rosenfeld et al., *NEJM* 2006;355:1419-1431). Il trattamento con ranibizumab ha avuto un effetto positivo in tutti i sottogruppi di pazienti esaminati (Boyer et al., *Ophthalmology* 2007;114:246-252).

Nello studio *Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration* (ANCHOR) la somministrazione intravitreale mensile di ranibizumab è stata confrontata alla terapia fotodinamica in pazienti con DMLE con classica neovascolarizzazione. La terapia fotodinamica ha previsto la somministrazione i.v. di verteporfina e la successiva illuminazione delle aree di neovascolarizzazione con un laser freddo (689 nm). A un anno, il 4% dei pazienti trattati con ranibizumab 0,5 mg, il 5% di quelli trattati con la dose 0,3 mg e il 36% di quelli trattati con terapia fotodinamica hanno avuto un peggioramento del *visus* pari a 15 lettere. Il 36% dei pazienti trattati con ranibizumab 0,3 mg, il 40% di quelli trattati con la dose 0,5 mg e solo il 6% di quelli nel gruppo terapia fotodinamica hanno avuto un miglioramento del *visus* di 15 lettere (Brown et al., *NEJM* 2006;355:1432-1444). Nello studio MARINA sono state rilevate 5 endoftalmiti presunte (non per tutti gli occhi le colture batteriche sono risultate positive) su 477 pazienti (1%) e 10.443 iniezioni (0,05%). I pazienti nei quali si sono sviluppate endoftalmiti hanno avuto diminuzione del *visus* o comparsa di *floaters*, quasi sempre entro la prima settimana dall'iniezione.

Le emorragie intraoculari conseguenti alla somministrazione di ranibizumab sono rare: gli aghi utilizzati sono sottili e il sito d'iniezione è scelto evitando i vasi sanguigni oculari maggiori. Inoltre, la somministrazione intravitreale, aumentando temporaneamente la pressione intraoculare, anche a valori superiori a quelli di perfusione oculare, tampona l'eventuale sanguinamento fino alla coagulazione. La somministrazione di ranibizumab non richiede la sospensione del trattamento con warfarin o con antiaggreganti piastrinici. Il rischio di emorragia non oculare tra i pazienti trattati con ranibizumab è risultato pari al 9% nello studio MARINA e al 6% in quello ANCHOR (nei gruppi di controllo, rispettivamente 6% e 2%), ad indicare l'effetto anti-VEGF sistemico. Le percentuali di stroke nello studio MARINA sono state 2,5% nel gruppo ranibizumab 0,5 mg, 1,3% in quello alla dose 0,3 mg e 0,8% in quello placebo; quelle di infarto del miocardio: 1,3% nel gruppo alla dose 0,5 mg, 2,5% in quello alla dose 0,3 mg e 1,7% in quello di controllo. Risultati simili sono stati rilevati nello studio ANCHOR a 2 anni di *follow-up*. Nessuna differenza è risultata statisticamente significativa.

Rimane ad oggi incerto se il bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGF-A, sia efficace quanto ranibizumab nel trattamento del DMLE neovascolare. La questione è già stata affrontata in alcuni *trial* di piccole dimensioni che hanno fornito risultati incoraggianti. Al riguardo il *Comparison of AMD Treatments Trial* (CATT), un ampio studio attualmente in corso, i cui risultati

sono attesi per la primavera del 2011, potrà fornire una risposta definitiva. Ad oggi l'unica indicazione approvata dalla FDA per il bevacizumab è il trattamento del carcinoma del colon e del retto\*. Tuttavia, molti pazienti statunitensi scelgono il trattamento con il bevacizumab, invece che con il ranibizumab, in base ai dati disponibili e alla differenza di spesa: il costo di una dose standard di bevacizumab (1,25 mg) è 75\$, quella di ranibizumab 2000\$.

La discrepanza nelle evidenze disponibili tra i due farmaci è rimarcata nelle linee guida. Nelle sue *Preferred Practice Pattern Guidelines for Age-Related Macular Degeneration* (settembre 2008) l'*American Academy of Ophthalmology* ha attribuito il livello A (molto importante per il processo di cura) e il livello I (con evidenza di maggior forza) alla terapia con ranibizumab, mentre, il trattamento con bevacizumab è raccomandato: importanza livello A, evidenze disponibili livelli III (il più basso). È inoltre sottolineato che in caso di scelta del bevacizumab "*the ophthalmologist should provide appropriate informed consent with respect to the off-label status*". Il comitato per le linee guida della *European Society of Retina Specialists*, in un documento pubblicato nell'agosto 2007, ha fornito simili raccomandazioni.

Un'altra aspetto incerto riguarda il protocollo di trattamento ottimale. Alcuni specialisti somministrano il ranibizumab mensilmente, altri solo in presenza di fluido nella tomografia a coerenza ottica o di diffusione durante la fluorangiografia. Il confronto tra i due approcci è in corso di valutazione nello studio CATT. Ulteriori studi potranno in futuro confrontare la necessità delle visite mensili, mal accettate dai pazienti, con la graduale estensione degli intervalli delle visite durante il *follow-up* per i pazienti in condizioni stabili. A tale riguardo preme sottolineare che dati non conclusivi indicano che, rispetto al ranibizumab, il bevacizumab avrebbe un'emivita intraoculare maggiore.

In mancanza della terapia anti-VEGF, la DMLE neovascolare causava di norma una sostanziale ipovisione. Gli studi disponibili hanno dimostrato i benefici della terapia con il ranibizumab nel trattamento della malattia. Data la somiglianza tra il ranibizumab e il bevacizumab, molti clinici hanno ipotizzato che i farmaci possano essere efficaci entrambi. Gli studi in corso potranno non solo fornire evidenze al riguardo, ma anche consentire di migliorare i protocolli terapeutici oggi adottati.

*\*In Italia il bevacizumab, in combinazione con chemioterapia, è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto, carcinoma mammario metastatico, carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare e carcinoma renale avanzato e/o metastatico.*

**Conflitto d'interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** ranibizumab, bevacizumab, degenerazione maculare legata all'età.

#### **Riferimento bibliografico**

Folk JC, Stone EM. Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *NEJM* 2010;363:1648-55.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO  
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Giulio Giustarini (Università di Pisa) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

---

Contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

---

**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 Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, 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.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

---

### **DISCLAMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

**IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.**

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), 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/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter “SIF – Farmaci in Evidenza” senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.