



## Newsletter numero 118 del 01.03.2013

**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

- Studio di fase 2 su sunitinib\* in pazienti con carcinoma renale avanzato non a cellule chiare
- Uso concomitante di diuretici, ACE inibitori, sartani e FANS e rischio di danno renale acuto: risultati da uno studio caso-controllo
- Risultati dell'interruzione di rivaroxaban rispetto a warfarin in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare  
*Analisi dal ROCKET AF Trial (rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation)*
- Memantina in pazienti con degenerazione lobare frontotemporale: uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, verso placebo
- Miglioramento degli *outcome* di sopravvivenza in pazienti in trattamento incidentale con  $\beta$ -bloccanti, con tumore del polmone non a piccole cellule, trattati con radioterapia radicale
- Conversione a schizofrenia delle psicosi indotte da sostanze: uno studio basato su un registro di 18478 pazienti finlandesi
- Effetto della combinazione fluticasone-salmeterolo o dei corticosteroidi inalatori sugli esiti correlati all' asma in una popolazione con età superiore a 65 anni
- Esposizione a bifosfonati e rischio di tumori gastrointestinali: serie di studi caso-controllo nidificati\* con QResearch e CPRD data.

### **- Dispositivi Medici in Evidenza -**

- Levonorgestrel intrauterino *versus* terapia farmacologica per la menorragia: lo studio ECLIPSE (*Effectiveness and Cost-Effectiveness of Levonorgestrel-containing Intrauterine System in Primary Care against Standard Treatment for Menorrhagia*)
- Angioplastica *vs* *stent* infrapopliteo ad eluizione di sirolimus in pazienti con malattia ischemica periferica dell'arto: Achilles Trial, risultati a un anno.
- Impianto di *stent* rivestiti da politetrafluoroetilene espanso legato ad eparina nel trattamento dell'arteriopatia femoro-poplitea: i risultati a un anno dello studio VIPER (*Viabahn Endoprosthesis with Heparin Bioactive Surface in the Treatment of Superficial Femoral Artery Obstructive Disease*)

**Studio di fase 2 su sunitinib\* in pazienti con carcinoma renale avanzato non a cellule chiare**

A cura della Dott.ssa Iliaria Campesi e della Prof.ssa Sandra Sigala

Il carcinoma renale non a cellule chiare (*non-clear cell renal cell carcinoma*, nccRCC) rappresenta circa il 20% delle diagnosi di cancro al rene, e comprende numerosi sottotipi, il più frequente dei quali è il carcinoma renale papillare (pRCC).

Studi retrospettivi e dati ottenuti dal cosiddetto "uso compassionevole" suggeriscono che sunitinib\* possa essere efficace nei pazienti con nccRCC.

Lo scopo dello studio è stato quello di determinare prospettivamente l'efficacia clinica e la sicurezza di sunitinib nei pazienti con carcinoma renale non a cellule chiare.

Lo studio di fase 2 è stato svolto presso il MD Anderson Cancer Center di Houston (Texas, USA) ed ha arruolato soggetti con nccRCC aventi almeno il 20% di caratteristiche sarcomatoidi dall'Aprile 2007 al Maggio 2010. I soggetti dovevano avere adeguate funzionalità epatiche, ematologiche, cardiache e renali, un *ECOG performance status*<sup>#</sup> (PS) compreso tra 0 e 2, un massimo di 2 precedenti terapie sistemiche, e nessun precedente trattamento con inibitori di VEGF-tirosinchinasi. Era permessa una precedente terapia con inibitori delle tirosinchinasi (Tki) legate all'angiogenesi, diversi da VEGF-TKi. I pazienti hanno ricevuto sunitinib 50 mg per via orale, giornalmente per 28 giorni seguiti da 2 settimane di interruzione. I pazienti hanno continuato lo studio fino alla comparsa di progressione della malattia, tossicità o rinuncia.

La valutazione basale consisteva nell'esame fisico, CT del torace, dell'addome e delle pelvi e in una CT o RM del cervello. Esami radiologici ossei erano eseguiti se richiesti dal medico. Un doppler dibimensionale e un ecocardiogramma a 12 derivazioni sono stati effettuati al basale e dopo 12 settimane. Gli esami strumentali sono stati eseguiti ogni 6 settimane nei primi due cicli, successivamente ogni 12 settimane. La risposta tumorale è stata valutata usando i criteri RECIST v.1.0\*\*\*, mentre le reazioni avverse sono state classificate secondo i criteri NCI Common Toxicity Criteria, v.3.0. L'endpoint primario è stata la valutazione del tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) e la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS). Endpoint secondari sono stati la sicurezza e la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS).

Sono stati arruolati 61 pazienti ed un totale di 57 pazienti ha completato lo studio: 27 casi di carcinoma papillare, 5 di carcinoma cromofobo, 8 casi non classificati, 6 di carcinoma dei dotti collettori o midollari, 7 casi di carcinoma sarcomatoide e 4 altri casi non classificabili.

Le reazioni avverse sono state quelle comuni riportate in altri studi con sunitinib. I più frequenti eventi avversi di grado 3 sono stati astenia, ipertensione, neutropenia e trombocitopenia.

Un paziente con anemia falciforme è morto improvvisamente durante lo studio ma le cause del decesso non sono note poiché non è stata effettuata l'autopsia.

Due pazienti con pRCC hanno abbandonato lo studio prima della prima valutazione per motivi diversi da una progressione della malattia: infarto del miocardio non fatale dopo 12 giorni di terapia per un soggetto e comparsa di rash di grado 3 dopo 2 dosi di sunitinib per l'altro. Un altro paziente ha mostrato una progressione della patologia prima della prima ristadiazione. Per valutare la risposta tumorale, gli esami strumentali dei restanti 54 pazienti sono stati analizzati da radiologi non a conoscenza del trattamento in corso. Complessivamente, il 43% dei pazienti ha presentato un certo grado di riduzione delle lesioni, con un decremento mediano del 14%. Tre pazienti non precedentemente trattati hanno confermato una risposta parziale (*Partial Response*, PR): 2 avevano un carcinoma cromofobo e uno con un carcinoma non classificato. La velocità di riduzione delle lesioni nei tre soggetti era bassa: il tempo di PR è stato di 9,7 e 14,9 mesi per i 2 soggetti con carcinoma cromofobo e 12,6 mesi per il paziente con carcinoma non classificato. Questi tre pazienti hanno mantenuto la PR e all'ultimo follow-up erano ancora in trattamento con sunitinib. Altri due pazienti, hanno presentato una riduzione delle lesioni >30%, ma hanno avuto PD nella valutazione effettuata 12 settimane dopo e quindi sono stati inclusi nei pazienti con malattia stabile, secondo la stadiazione RECIST.

La sopravvivenza libera da progressione mediana per tutti i 55 pazienti valutabili è stata di 2,7 mesi; per i soggetti con carcinoma cromofobo è stata di 12,7 mesi e di 1,6 mesi per quelli con

carcinoma papillare. Non sono state osservate differenze nelle OPRR, PFS e OS tra pazienti naive o precedentemente trattati con altri farmaci. L'analisi multivariata ha dimostrato che il numero di lesioni presenti è l'unico fattore prognostico indipendente per la PFS (hazard ratio [HR]: 1.51;  $p = 0.008$ ; 95% CI, 1.1–1.9). Il follow-up mediano di sopravvivenza è stato 21.7 mesi (range: 13.8–50.4). Per tutti i 57 pazienti, la OS mediana è stata 16.8 mesi (95% CI, 10.7–26.3). L'analisi univariata ha suggerito che la OS era significativamente associata alla PS, ai livelli di albumina e LDH serici, alla conta piastrinica, alla conta assoluta dei neutrofili, al numero delle lesioni e la classificazione in base ai criteri prognostici di rischio della classificazione di Heng (*J Clin Oncol* 2009;27:5794–9). Un PS DI 2 (HR: 8.06;  $p = 0.0015$ ), un più elevato numero di lesioni (HR: 1.66;  $p = 0.0007$ ) e la neutrofilia (HR: 1.36;  $p = 0.002$ ) erano significativamente associati con un più elevato rischi di morte.

Per i 25 pazienti con diagnosi di pRCC con PFS valutabile, essa aveva una mediana di 1.6 mesi (95% CI, 1.4–5.4) e una OS mediana pari a 12.6 mesi (95% CI, 7.3–36.9). Il 28% dei pazienti con pRCC ha avuto riduzione delle lesioni, senza PR confermata. La PFS mediana per i pazienti con tumore di tipo sarcomatosi ha avuto una PFS mediana pari a 1.4 mesi (95% CI, 1.3–NA).

Dai risultati presentati, si può osservare che una risposta antitumorale e un controllo stabile della malattia è stato osservato solo nei pazienti con nccRCC di tipo cromofobo, rispetto agli altri sottotipi istologici, anche se il numero dei pazienti con questo istotipo è molto scarso. Lo studio presenta dei limiti, che sono dovuti soprattutto al disegno non randomizzato ed al basso numero di pazienti.

La risposta antitumorale con sunitinib osservata solo nel carcinoma renale non a cellule chiare suggerisce che esiste una eterogeneità biologica terapeutamente rilevante tra i diversi istotipi di questo tumore.

Nell'editoriale che accompagna questo articolo, l'autore sottolinea che questo studio conferma ciò che è già stato suggerito da alcuni studi prospettici, e cioè che sunitinib è attivo in queste forme rare di cancro, ma attività ed efficacia sono meno evidenti rispetto al tumore renale a cellule chiare.

L'autore evidenzia poi che dallo studio emergono due importanti questioni: i) la necessità di progettare gli studi in modo innovativo per testare i nuovi agenti terapeutici per i cosiddetti tumori rari, ii) come rendere disponibili tali farmaci molto costosi in un periodo di ristrettezze economiche a livello globale. Gli studi sui tumori rari dovrebbero essere progettati secondo i modelli dei trial adattabili o con l'uso della statistica Bayesiana. I trial adattabili permettono di cambiare o adattare alcuni aspetti dello studio o le procedure statistiche (per esempio, passare da una fase 2 ad una fase 3, stabilire regole di interruzione, o usare una programmazione *drop-the-loser* o *play-the-winner*) mentre lo studio è ancora in corso.

Un altro punto chiave è l'uso off-label di nuovi agenti in tumori rari, uso più diffuso che nei tumori comuni. Un'idea interessante viene dal Regno Unito, dove sono note le criticità circa l'uso di nuovi farmaci costosi nella terapia antitumorale: è stato istituito di recente un fondo governativo per i farmaci antitumorali, per permettere l'accesso a farmaci antitumorali, quando questi sono ancora in corso di approvazione e talvolta anche se non hanno ricevuto l'approvazione. Le decisioni sulla possibilità di utilizzo di un determinato farmaco viene presa da dieci autorità sanitarie, identificate in Inghilterra (ma non in Scozia o Galles).

Come affrontare la cura dei tumori rari in un'epoca di farmaci mirati dal punto di vista molecolare ed in una situazione di crisi economica è una priorità sia per il mondo accademico che per il mondo politico, anche se, attualmente, purtroppo non ci sono a disposizione risposte chiare.

**Parole chiave:** sunitinib, carcinoma renale non a cellule chiare, studio di fase 2.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato da Pfizer Pharmaceuticals. Alcuni Autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Pfizer.

**Riferimento bibliografico:**

Tannir, NM. Et al. Phase 2 Trial of Sunitinib in Patients with Advanced Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 2012, 1013-1019.

Porta, C. How to Identify Active Novel Agents in Rare Cancers and then Make Them Available: A Need for a Paradigm Shift. *European Urology* 2012, 1020-1022.

**Note:**

\* *Sunitinib in Italia è autorizzato nel trattamento dei GIST non operabili e/o metastatici dopo fallimento di trattamento con imatinib mesialto. E' indicato nel carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC).*

# (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status: Queste scale e criteri sono utilizzati da medici e ricercatori per valutare come sta progredendo la malattia di un paziente, per comprendere in che modo la malattia influenzi lo svolgimento delle normali attività quotidiane del paziente, e per determinare il trattamento adeguato e la prognosi. La valutazione ha 5 punti: 0 = stile di vita non influenzato dalla malattia, 5 = morte.

\*\*RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors): regole definite che identificano la risposta tumorale ad un trattamento. Le lesioni vengono identificate come misurabili, non misurabili target, non target e nuove lesioni. La risposta viene classificata in 4 categorie: completa (scomparsa di tutte lesioni target), parziale (riduzione maggiore del 30% nella somma dei diametri delle lesioni target), progressione di malattia (aumento maggiore del 20% nella somma dei diametri delle lesioni target) e stabile (riduzione/aumento dei diametri non relativi alla risposta parziale o alla progressione di malattia).

**Uso concomitante di diuretici, ACE inibitori, sartani e FANS e rischio di danno renale acuto: risultati da uno studio caso-controllo**

A cura del Dott. Vincenzo Urso

I reni, partecipando all'eliminazione dei farmaci, sono esposti frequentemente a nefropatie iatrogene. Il danno renale acuto rappresenta un problema per il clinico e risulta associato a una mortalità del 50%. È noto che i FANS presentano spiccata nefrotossicità, ma non è noto se il contemporaneo utilizzo di farmaci antipertensivi possa rappresentare un fattore nefrotossico aggravante. Questo aspetto risulta particolarmente importante quando il paziente già in trattamento antipertensivo in monoterapia o in terapia di combinazione deve essere trattato contemporaneamente con FANS per malattie infiammatorie croniche o dolore. Diversi report di farmacovigilanza hanno segnalato un incremento del rischio di insufficienza renale acuta (IRA) in corso di trattamento concomitante di antipertensivi (diuretici, sartani e ACE inibitori; ACE-I) e FANS, tuttavia è stato condotto un solo studio osservazionale al riguardo ed anche questo ha evidenziato un aumento del rischio di IRA. Da una analisi più approfondita di tale studio si evinceva tuttavia che i risultati ottenuti, potenzialmente influenzati da numerosi bias di confondimento, non erano completamente attendibili.

Alla luce di tali premesse è stato condotto uno studio retrospettivo caso-controllo su larga scala allo scopo di valutare se l'utilizzo concomitante di diuretici e/o ACE inibitori o sartani e FANS fosse associato ad un aumentato rischio di IRA.

Lo studio è stato condotto utilizzando il database *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) e l'archivio *Hospital Episodes Statistics Repository* del Regno Unito. Il database CPRD dal 1987 raccoglie dati demografici, le prescrizioni, gli eventi clinici, i referti e i decessi. Veniva utilizzato il codice di classificazione "Read" per inserire le diagnosi e le procedure mentre un dizionario codificato dei farmaci basato sul *UK Prescription Pricing Authority Dictionary* veniva utilizzato per registrare le prescrizioni. Attraverso l'utilizzo del database CPRD veniva quindi creata ed esaminata una coorte di pazienti trattati con antipertensivi nel periodo tra il 1 Gennaio 1997 e il 31 Dicembre 2008, con un periodo di *follow-up* fino al 31 dicembre 2010. La data di ingresso nello studio corrispondeva al momento della prima prescrizione di un qualsiasi farmaco antipertensivo (diuretico, ACE inibitore, sartano, calcio antagonista,  $\alpha$ -litico o  $\beta$ -bloccante) durante il periodo in esame. Per essere inseriti nello studio, i pazienti dovevano presentare almeno un anno di storia clinica inserita nel CPRD precedente la prima prescrizione di antipertensivo. Venivano esclusi i pazienti con storia di neoplasia, nefropatie (insufficienza renale cronica e/o acuta, dialisi), epatopatie, connettivopatie, artrite reumatoide, sindrome da

schacciamento, infezione da HIV e qualsiasi uso improprio di farmaci precedente l'arruolamento. I pazienti che soddisfavano i criteri di inclusione venivano seguiti sino all'accesso in ospedale per un episodio di danno renale acuto. Venivano quindi definiti "casi" gli accessi in ospedale per danno renale acuto verificatisi durante il periodo di *follow-up*, identificati tramite l'*Hospital Episodes Statistic database*. Tra i "casi", inoltre, venivano identificati quelli che necessitavano di trattamento dialitico durante l'ospedalizzazione. Veniva definita come data indice il momento in cui il paziente veniva ricoverato o per danno renale acuto o per procedura dialitica. Per ogni "caso" venivano confrontato a 10 controlli selezionati in maniera casuale ma rispettando diverse caratteristiche: anno di nascita, sesso, momento di ingresso nella coorte, *status* personale del paziente e durata del *follow-up*. Tutti i controlli erano viventi, senza precedenti diagnosi di danno renale acuto, registrati presso un medico di medicina generale e avevano una durata di *follow-up* uguale a quella del "caso". Per i controlli, la data indice corrispondeva al momento in cui veniva stabilito il rischio. Per tutti i casi e i controlli venivano ottenute informazioni su tutti i farmaci prescritti nell'intervallo di tempo in esame. Le prescrizioni ricercate comprendevano: diuretici, ACE-I, sartani e FANS. Veniva definita come doppia terapia un utilizzo concomitante di diuretici, ACE-I o sartani con FANS, mentre la tripla terapia era definita dal contemporaneo utilizzo di diuretici e ACE-I o sartani con FANS. Per considerarsi doppia o triplice terapia era necessario che i farmaci fossero prescritti lo stesso giorno o in alternativa i trattamenti con le diverse molecole dovevano sovrapporsi per almeno un giorno. Quando la durata di una prescrizione di un farmaco antipertensivo si sovrapponeva alla successiva, lasciando un periodo di tempo di 90 giorni tra le prescrizioni, veniva definito un uso continuativo del farmaco. Lo stesso criterio veniva utilizzato per i FANS, ma l'intervallo da rispettare corrispondeva all'emivita della molecola di antinfiammatorio. Su questa base venivano definite tre categorie di soggetti mutuamente esclusive: "uso corrente", caratterizzato da una terapia di combinazione doppia o tripla sovrapposta effettuata nei 90 giorni prima della data indice; "uso precedente", caratterizzato da una terapia di combinazione iniziata dopo l'ingresso nello studio ma conclusa prima dei 90 giorni precedenti la data indica; "nessun uso", caratterizzato da assenza di terapia per l'intera durata dello studio.

Sono stati osservati in totale 487.372 pazienti trattati con farmaci antipertensivi. La coorte è stata seguita per 5,9 anni con una deviazione standard (DS) di 3,4 anni, generando un totale di 3.047.813 anni-persona di *follow-up*. Venivano identificati 2.215 episodi di danno renale acuto durante il periodo di *follow-up*, ottenendo un'incidenza globale di 7/10.000 (IC 95% 7/10.000-8/10.000) anni-persona. Come previsto, i casi presentavano come caratteristiche cliniche una maggiore frequenza di diabete e di malattie cardiovascolari. Inoltre i casi differivano dai controlli per un maggiore utilizzo di farmaci antiaritmici, digossina, clopidogrel, statine, antibiotici, immunosoppressori, paracetamolo e corticosteroidi. L'uso corrente di una duplice terapia antipertensiva con diuretici e ACE-I o sartani associata a FANS non è risultato associato ad una maggiore incidenza di danno renale acuto. Una triplice terapia antipertensiva più FANS è invece risultata associata ad un tasso di danno renale acuto maggiore del 31% (*rate ratio*, RR: 1,31, 1,12-1,53). La duplice terapia combinata con i FANS non raggiungeva significatività statistica nemmeno all'analisi suddivisa per emivita delle varie molecole di antinfiammatorio o per durata di utilizzo. L'utilizzo di una triplice terapia di antipertensivi con FANS a lunga emivita ( $\geq 12$  ore) tendeva ad essere associato ad un rischio maggiore di danno renale acuto (RR 1,77, 1,07-2,93) rispetto ai FANS a breve emivita ( $\leq 12$  ore; 1,29, 1,11-1,51). Tenendo conto della durata di utilizzo, un rischio maggiore all'82% (1,82, 1,35-2,46) di danno renale acuto veniva osservato nei primi 30 giorni di utilizzo, mentre col proseguimento della terapia il rischio diminuiva progressivamente diventando non significativo dopo i 90 giorni (1,01, 0,84-1,23;  $p < 0,001$ ).

I risultati dell'indagine indicano che l'utilizzo di una duplice terapia antipertensiva in combinazione a FANS non risulta associato ad aumento di danno renale acuto. L'utilizzo di una triplice terapia antipertensiva associata a FANS, invece, è associato nei primi 30 giorni di terapia ad un rischio quasi doppio di danno renale acuto e ad un rischio globale aumentato del 31% nel periodo successivo.

I punti di forza dello studio risiedono nel fatto che l'indagine si basa sui dati del *Clinical Practice Research Datalink*, un enorme database che contiene dati longitudinali di storie

cliniche dei pazienti, stili di vita ed indicazioni per l'utilizzo di antipertensivi, quindi è stato possibile selezionare la coorte in modo tale da eliminare il più possibile eventuali fattori di confondimento. Il secondo luogo entrambe le esposizioni e le definizioni di variabile erano tempo-dipendenti, questo ha semplificato la valutazione del rischio e quindi la scelta dei controlli da associare ai casi. Infine le analisi di sensibilità hanno confermato i risultati ottenuti con dalle analisi primarie. Lo studio tuttavia presenta anche dei limiti. In primo luogo l'identificazione dei danni renali acuti potrebbe essere stata soggetta ad errate classificazioni. In secondo luogo data la natura osservazionale dello studio potrebbero essersi presentati fattori di confondimento ad esempio sull'accuratezza delle prescrizioni e sulla severità delle patologie di base. Ancora, non si poteva risalire a casi di danno renale dovuto ad esposizione a liquido di contrasto utilizzato ad esempio durante angiografie per procedure cardiovascolari.

**Parole chiave:** danno renale acuto, terapia di combinazione, FANS, farmaci antiipertensivi, diuretici.

**Conflitto d'interesse:** Diversi Autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:** Lapi F et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525 doi: 10.1136/bmj.e8525.

### Resultati dell'interruzione di rivaroxaban rispetto a warfarin in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

Analisi dal ROCKET AF Trial (*rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation*)

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

I pazienti con fibrillazione atriale (FA) presentano un aumentato rischio di ictus ischemico, che si riduce in modo significativo con warfarin. Sfortunatamente, quasi un quarto di questi pazienti interrompe la terapia con warfarin entro il primo anno, a causa delle difficoltà di monitoraggio della stessa, dell'intollerabilità o di eventi avversi emorragici. A fronte di queste limitazioni di warfarin, rivaroxaban, anticoagulante orale inibitore diretto del fattore Xa, presenta effetti anticoagulanti costanti e prevedibili. Nel trial in doppio cieco ROCKET AF, rivaroxaban ha dimostrato una non inferiorità rispetto a warfarin nella prevenzione di ictus e di embolia sistemica nei pazienti con FA non valvolare a rischio moderato-alto e tali risultati hanno determinato l'approvazione di rivaroxaban come alternativa terapeutica a warfarin nella prevenzione dell'ictus (*l'EMA ha autorizzato questa indicazione, in Italia, tuttavia, il farmaco non può essere ancora prescritto per questa indicazione terapeutica, NdA*). Tuttavia negli Stati Uniti ha destato preoccupazione il potenziale aumento del rischio trombotico e di ictus dopo l'interruzione di rivaroxaban in pazienti con FA, tale da indurre l'FDA a introdurre un *boxed warning* nel foglietto illustrativo del farmaco.

Prendendo in esame i pazienti che hanno interrotto l'assunzione del farmaco in studio in modo temporaneo o permanente precoce e i pazienti che hanno concluso il ROCKET AF e proseguito nella fase in aperto del trial, questo studio si pone come obiettivo la valutazione del possibile rischio di ictus, di embolia non a carico del sistema nervoso centrale (SNC) e di altri eventi trombotici, incluso l'infarto miocardico (IM) e la morte, fino a 30 giorni dopo l'interruzione della terapia.

Il ROCKET AF è stato un *trial* multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, *double-dummy* ed *event-driven* (\*) che ha confrontato rivaroxaban a dose fissa (20 mg/die o 15 mg/die nei pazienti con *clearance* della creatinina tra 30 e 49 ml/min) con warfarin alla dose aggiustata (secondo INR [*target international normalized ratio*] fra 2 e 3) nella prevenzione di tutti gli ictus (ischemici o emorragici) o di embolia sistemica. Erano criteri di inclusione: FA non valvolare ed elevato rischio di ictus, definito come storia di ictus, attacchi ischemici transitori (TIA) o embolia sistemica o almeno due dei seguenti fattori di rischio: insufficienza cardiaca o frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$ , ipertensione arteriosa, età  $\geq 75$  anni o diabete

mellito (score CHADS<sub>2</sub> ≥2 (\*\*)). Per valutare il rischio dell'interruzione di rivaroxaban rispetto a warfarin, sono state prese in esame 3 situazioni clinicamente rilevanti durante il ROCKET AF: 1) pazienti con interruzione temporanea (definita come qualsiasi interruzione >3 giorni): sono stati valutati per gli eventi clinici da 3 giorni dopo l'interruzione del farmaco in studio a 3 giorni dopo la ripresa del farmaco stesso; 2) pazienti con interruzione permanente precoce del farmaco in studio: sono stati analizzati per gli eventi clinici da 3 a 30 giorni dopo la sospensione del farmaco; 3) pazienti che hanno completato la fase in doppio cieco dello studio e proseguito con la terapia della fase in aperto, rappresentata prevalentemente da warfarin: sono stati esaminati per gli eventi clinici da 3 a 30 giorni dopo la fine dello studio. Nel corso del *trial* si sono effettuate visite a 1, 2 e 4 settimane e poi a cadenza mensile per tutta la durata dello studio per la valutazione dell'INR, degli *endpoint* primari, dei TIA, degli IMA, delle procedure mediche o chirurgiche, degli eventi avversi e dei parametri vitali e per il conteggio delle pillole. L'*endpoint* primario di efficacia era il composito di tutti gli ictus (ischemici ed emorragici) e di embolia sistemica. L'ictus è stato definito come un improvviso deficit neurologico focale di presunta causa cerebrovascolare che persiste per più di 24 ore e senza altra causa identificabile. Un evento che soddisfa questa definizione, ma con durata inferiore a 24 ore, è stato considerato un TIA. L'embolia sistemica non-SNC è stata definita come una brusca insufficienza vascolare associata ad evidenza clinica o radiologica di occlusione arteriosa in assenza di un altro probabile meccanismo (come aterosclerosi, esami strumentali o traumi). *Endpoint* secondari di efficacia erano ictus, embolia non-SNC, IM e la morte vascolare. Il principale *endpoint* di sicurezza era un composito di sanguinamenti clinicamente rilevanti maggiori e non.

Nel ROCKET AF sono stati randomizzati 14264 pazienti, dei quali 14143 avevano assunto almeno 1 dose del farmaco in studio, rendendosi così eleggibili per l'analisi di interruzione. Durante i 590 giorni di esposizione mediana al trattamento, si sono registrate 8245 interruzioni temporanee (3734 nel gruppo rivaroxaban e 4511 nel gruppo warfarin), 4895 interruzioni permanenti precoci (2470 nel gruppo rivaroxaban e 2425 nel gruppo warfarin) e 9239 conclusioni dello studio (4587 nel gruppo rivaroxaban e 4652 nel gruppo warfarin). Per quanto riguarda le principali caratteristiche cliniche dei pazienti con qualsiasi interruzione del trattamento (n=8261: rivaroxaban 4021, warfarin 4240) vs pazienti senza alcuna interruzione (n=5882: rivaroxaban 3040, warfarin 2842), i pazienti di entrambi i gruppi erano simili per età (età mediana 73 anni), sesso (>60% maschi) e fattori di rischio per ictus. I pazienti che avevano interrotto il farmaco in studio avevano più probabilità di essere trattati con aspirina al basale rispetto a quelli che avevano concluso il *trial* (30,8% vs 26,5%, p <0,0001). I motivi più comuni per l'interruzione permanente precoce del farmaco in studio includevano eventi avversi (39%), sia sanguinamenti che non. Inoltre gli investigatori erano stati incaricati di sospendere in modo permanente il farmaco in studio nel sospetto di un *endpoint* primario, caso che si è verificato nel 12,9% (n=632) delle interruzioni. I motivi più comuni per l'interruzione temporanea includevano procedure chirurgiche o invasive (38,2%) ed eventi avversi (40,2%), sia sanguinamenti che non. La durata mediana di tutte le interruzioni temporanee è stata di 6 giorni. Dei pazienti che hanno concluso lo studio, un antagonista della vitamina K è stato intrapreso nel 92,3% di quelli del gruppo rivaroxaban e proseguito nel 92,4% di quelli del gruppo warfarin; più del 60% dei pazienti del gruppo warfarin giunti al termine dello studio aveva un INR terapeutico (tra 2 e 3) a 3 giorni dalla conclusione, mentre meno del 50% dei pazienti del gruppo rivaroxaban sottoposti alla transizione a warfarin aveva un INR in *range* a 30 giorni. Ictus ed embolia non-SNC si sono verificati a tassi simili nei due gruppi dopo un'interruzione temporanea (rivaroxaban n=9, warfarin n=8; 6,20 vs 5,05 per 100 pazienti/anno, HR 1,28, 95% IC:0,49-3,31, p = 0,62) e dopo un'interruzione permanente precoce (rivaroxaban n=42, warfarin n=36; 25,60 vs 23,28 per 100 pazienti/anno, HR 1,10, 95% IC:0,71-1,72, p = 0,66). Un numero maggiore di ictus si sono verificati nei pazienti del gruppo rivaroxaban (n=22) che alla fine dello studio avevano proseguito la fase in aperto con warfarin, rispetto a quelli del gruppo warfarin (n=6) che hanno proseguito con warfarin (6,42 vs 1,73 per 100 pazienti/anno, HR 3,72, 95% IC:1,51-9,16, p =0,0044). Quando sono state considerate tutte le interruzioni prima del termine dello studio e tutti gli eventi dopo la fine della transizione in aperto, sono stati registrati significativamente più eventi primari con rivaroxaban (n=73) rispetto a warfarin (n=50, HR 11,20 vs 7,57 per 100 pazienti/anno, HR 1,50, 95% IC:1,05-2,15, p=0,026). Tutti gli eventi trombotici (ovvero gli *endpoint* secondari di efficacia) si sono verificati con tassi simili nei due gruppi dopo le interruzioni temporanee (14

con rivaroxaban e 17 con warfarin; 9,66 vs 10,75 per 100 pazienti/anno, HR 0,95, 95% IC:0,47-1,94,  $p = 0,89$ ) e le interruzioni permanenti precoci (131 con rivaroxaban e 147 con warfarin; 80,01 vs 95,28 per 100 pazienti/anno, HR 0,84, 95% IC: 0,67-1,01,  $p = 0,16$ ). Dopo la fine dello studio, si sono verificati significativamente più eventi trombotici con rivaroxaban ( $n=31$ ) rispetto a warfarin ( $n=14$ ; 9,05 vs 4,03 per 100 pazienti/anno, HR 2,24, 95% IC: 1,19-4,22,  $p = 0,012$ ). Quando tutte le interruzioni prima della fine dello studio e dopo il termine di esso sono state valutate in aggregato, non è stata evidenziata alcuna differenza significativa tra rivaroxaban e warfarin (HR 1,02, 95% IC:0,83-1,36,  $p = 0,85$ ). I tassi di sanguinamento maggiore sono stati simili nei due gruppi in seguito a interruzioni temporanee (24 con rivaroxaban e 27 con warfarin, 16,66 vs 17,20 per 100 pazienti/anno, HR 1,02, 95% IC: 0,59 1,77,  $p=0,94$ ) e dopo un'interruzione permanente precoce (21 con rivaroxaban e 33 con warfarin, 12,71 vs 21,29 per 100 pazienti/anno, HR 0,60, 95% IC:0,35-1,04,  $p = 0,067$ ). Eventi emorragici maggiori sono stati osservati in misura significativamente maggiore dopo la fine della fase in aperto dello studio, nei pazienti del gruppo rivaroxaban rispetto ai pazienti del gruppo warfarin (25 con rivaroxaban e 7 con warfarin, 7,29 vs 2,01 per 100 pazienti/anno, HR 3,62, 95% IC:1,56-8,36,  $p=0,0026$ ). Nessuna differenza nel numero di sanguinamenti maggiori è stata registrata fra i due gruppi quando sono state considerate tutte le interruzioni prima e dopo il termine dello studio (70 con rivaroxaban e 67 con warfarin, 10,74 vs 10,16 per 100 pazienti/anno, HR 1,07, 95% IC:0,77-1,50,  $p = 0,67$ ).

L'analisi degli eventi clinici che si sono verificati dopo l'interruzione temporanea o permanente precoce del farmaco in studio o alla fine della fase di transizione del *trial* ROCKET AF fornisce diversi spunti critici riguardo l'impiego di farmaci anticoagulanti nei pazienti con FA a rischio moderato-elevato di ictus. Il dato più importante è che non si sono dimostrate differenze significative tra rivaroxaban e warfarin per quanto riguarda i tassi di ictus o di embolia non-SNC dopo l'interruzione temporanea (9 con rivaroxaban, 8 con warfarin) o permanente precoce (42 con rivaroxaban, 36 con warfarin) del farmaco al termine della fase in doppio cieco. Le differenze invece sono state significative nella transizione dalla fase in doppio cieco alla fase in aperto, quando i pazienti di entrambi i gruppi hanno proseguito con warfarin; in questo caso infatti si sono registrati significativamente più ictus ed embolie non-SNC nel gruppo rivaroxaban. Infine, quando sono stati considerati tutti gli eventi trombotici (ictus, embolia non-SNC, IM e morte vascolare) in relazione all'interruzione del farmaco durante e dopo lo studio, non si sono verificate differenze significative tra i due farmaci. Questi risultati richiamano l'attenzione sul valore di un'adeguata copertura anticoagulante durante la sospensione della terapia. A fronte di queste importanti conclusioni, gli autori sottolineano anche i limiti dell'analisi: la sua natura osservazionale, la possibile presenza di confondenti non misurati associati all'interruzione e la mancanza di informazioni riguardo la terapia medica assunta dopo la sospensione della terapia anticoagulante.

In pazienti con FA a rischio moderato-elevato di ictus, l'interruzione temporanea o permanente della terapia anticoagulante con rivaroxaban o warfarin determina un simile rischio di ictus o di embolia sistemica, rischio che invece aumenta nei pazienti sottoposti a switch terapeutico da rivaroxaban a warfarin, sottolineando l'importanza di una copertura anticoagulante rapida ed adeguata durante il passaggio da una terapia anticoagulante ad un'altra.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo, riprendendo i risultati dell'analisi e le conclusioni a cui essa è giunta, riprende, sottolineandolo, l'aumentato rischio di ictus e di embolia sistemica evidenziata in pazienti in terapia con rivaroxaban a 3-30 giorni dopo la fine dello studio e riporta l'attenzione sui valori di INR evidenziati: circa il 60% dei pazienti del gruppo warfarin aveva un  $INR \geq 2$  a 3 giorni dal termine del *trial* e l'81% aveva un  $INR \geq 2$  almeno una volta nei 30 giorni successivi; al contrario, solo circa il 25% dei pazienti sottoposti allo *switch* da rivaroxaban a warfarin aveva un  $INR \geq 2$  nei primi 7-10 giorni dopo la fine dello studio e solo il 49% aveva raggiunto il *target* terapeutico entro 30 giorni. Rimane tuttavia da chiarire il motivo per cui con tali valori di INR con rivaroxaban si sono verificati più sanguinamenti maggiori rispetto a warfarin (7,3 vs 2 per 100 pazienti/anno rispettivamente). In conclusione, medici e pazienti sono tenuti a ricordarsi e che nel caso di farmaci anticoagulanti con breve durata d'azione le interruzioni e gli *switch* terapeutici devono essere pianificati e gestiti con cura.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato da Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development e da Bayer HealthCare. Diversi autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da case farmaceutiche.

**Parole chiave:** Rivaroxaban, warfarin, interruzione della terapia anticoagulante

**Riferimento bibliografico:**

Patel MR et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Analysis From the ROCKET AF trial (Rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). J Am Coll Cardiol 2013;61:651-8.

**Note**

\* **Double-dummy** è una modalità di studio clinico che si adatta per somministrare in condizione di doppia cecità due farmaci che hanno formulazioni o modalità di somministrazione diverse. In questo tipo di studio, a tutti i pazienti sono somministrati sia placebo che dosi attive in tempi differenti ed alternati dello studio

**Event driven** è una tipologia di disegno di uno studio clinico, letteralmente significa "guidato dagli eventi"

\*\* **CHADS<sub>2</sub>** è una misura del rischio di ictus in cui viene assegnato 1 punto a insufficienza cardiaca, ipertensione arteriosa, età  $\geq 75$  anni e diabete mellito e 2 punti a pregressi ictus o TIA.

**Memantina in pazienti con degenerazione lobare frontotemporale: uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, verso placebo**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La degenerazione frontotemporale (*frontotemporal degeneration*, FTD) è una causa frequente di demenza, la cui sintomatologia si sviluppa prima dei 65 anni. La FTD è caratterizzata da tre varianti cliniche: la variante comportamentale (*behaviour variant*, bvFTD) e due varianti di afasia primaria progressiva (demenza semantica e afasia progressiva non fluente)\*. Ad oggi, non è stato approvato alcun trattamento per la FTD e nonostante la mancanza di dati a supporto dell'efficacia dei farmaci approvati per la malattia di Alzheimer. Negli Stati Uniti circa il 55% di pazienti con FTD è trattato in maniera *off-label* con inibitori dell'acetilcolinesterasi o con memantina. Quest'ultima molecola è approvata da FDA ed EMA per il trattamento della malattia di Alzheimer moderato-grave e ha dimostrato di esercitare effetti benefici sulla demenza vascolare, quella associata al Parkinson e la demenza da altre cause. Nonostante le diverse alterazioni neuropatologiche e i differenti *deficit* di neurotrasmissione tra la demenza di Alzheimer e quella fronto-temporale, il razionale scientifico a supporto dell'uso di memantina nella FTD si basa su diverse componenti: 1) la memantina agisce da inibitore non competitivo del recettore NMDA, sovrastimolato in diverse malattie neurodegenerative, tra cui la FTD; 2) come valutato dalla scala *NPI\**, la memantina ha dimostrato chiari benefici su diverse anomalie comportamentali, molte delle quali caratterizzano la FTD; 3) diversi studi clinici *open-label* sul trattamento della FTD comportamentale e della demenza semantica hanno evidenziato un miglioramento sintomatico e transitorio nel gruppo trattato con memantina.

Questo studio ha valutato l'ipotesi che, dopo 26 settimane di trattamento, la memantina migliori o stabilizzi il comportamento secondo la scala *NPI* e i cambiamenti sull'impressione clinica generale (CGIC\*) rispetto al placebo.

Lo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, verso placebo, multicentrico, realizzato in 9 centri accademici di ricerca sulla demenza statunitensi, ha arruolato nel periodo Dicembre 2007-Maggio 2012 pazienti con età tra 40 e 80 anni, sintomatologia riconducibile alla FTD, sia la variante comportamentale sia quella semantica, e con un punteggio del *mini-mental state examination\** (MMSE)  $\geq 15$ . Sono stati inclusi nello studio anche i pazienti con FTD e malattie dei motoneuroni, qualora i disturbi alle capacità motorie non interferivano con le procedure dello studio. Al fine di escludere i casi di FTD lentamente progressiva, ai pazienti era richiesta

una TAC o un risonanza magnetica effettuata nei due anni precedenti e conforme ad una diagnosi di FTD comportamentale o demenza semantica. In accordo ai criteri di esclusione, non sono stati arruolati pazienti con diagnosi di afasia progressiva non-fluente e in trattamento nelle quattro settimane precedenti la randomizzazione con memantina, inibitori delle acetilcolinesterasi (potenziale fattore di confondimento), farmaci antipsicotici, valproato, litio o benzodiazepine. Era consentito l'uso di un antipsicotico atipico (olanzapina, quetiapina o risperidone), nel caso in cui i disturbi comportamentali diventassero difficili da controllare dopo la visita basale, e l'uso di antidepressivi, qualora la dose fosse stata stabilizzata nel mese precedente la randomizzazione. Sono stati esclusi anche i pazienti con disturbi che precludevano la diagnosi di FTD. Durante la visita basale o per la randomizzazione, ovvero entro 35 giorni dalla visita di arruolamento, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 10 mg di memantina o placebo due volte al giorno. La titolazione è stata graduale e il raggiungimento di 10 mg è avvenuto alla quarta settimana di studio. Sono state effettuate tre visite a 6, 12 e 26 settimane (o all'interruzione precoce dello studio) per le valutazioni di efficacia e sicurezza. Sono state effettuate anche delle interviste telefoniche a 3, 9 e 18 settimane, per assicurarsi della *compliance* del paziente e della comparsa eventuale di eventi avversi. I pazienti sono stati visitati anche 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento, per valutazioni di sicurezza del farmaco. Gli *outcome* primari dello studio comprendevano la valutazione delle scale NPI e CGIC. Gli *outcome* secondari di efficacia comprendevano la valutazione di diverse scale neurologiche: *Clinical Dementia Rating- Sum of Boxes*, sui comportamenti caratteriali, della personalità e del linguaggio, modificata per meglio catturare i deficit relativi alla FTD (CDR-SB-FTD); il punteggio MMSE; il FAQ, questionario sulle attività funzionali; il *Texas Functional Living Scale* (TFLS), sulla capacità di svolgere le attività quotidiane; l'EXIT25 (*executive interview*) un test neuropsicologico composito sulle funzioni esecutive; la scala modificata del *Parkinson's Disease Rating* (UPDRS); e una batteria di test neuropsicologici che includeva il *test California* per la valutazione dell'apprendimento verbale, di fluenza di categoria e fonica, il *Boston Naming Test* (BNT)\*, con 15 *item*, il *backward digit span\** (*ndr*, ripetizione di cifre a rovescio) e il *digit symbol\** (*ndr*, per l'attenzione e la concentrazione). Rientrava tra gli *outcome* secondari determinare il periodo di inizio della terapia antipsicotica. Gli *outcome* terziari erano rappresentati dalla valutazione di un questionario di 22 domande somministrato ai *caregiver* per misurare quanto influisse sulla loro vita quotidiana l'assistenza al malato (*Zarit burden interview*) e le variazioni di peso ponderale del paziente.

Degli 81 pazienti che soddisfavano i criteri di eleggibilità (64 con diagnosi di FTD comportamentale e 17 con demenza semantica), 39 sono stati assegnati a memantina e 42 a placebo. Cinque pazienti (2 trattati con memantina e 3 nel gruppo placebo) hanno interrotto lo studio. Eccetto per il sesso (il gruppo placebo era prevalentemente maschile rispetto al gruppo con memantina, 76% vs. 49%,  $p=0,01$ ), le caratteristiche demografiche, cliniche e relative agli *outcome* erano uniformemente distribuite tra i due gruppi: età media 66 anni, con 15 anni di istruzione e 3 anni di malattia in studio, un punteggio del NPI pari a 21 e del CGIC pari a 3. Il 44% dei pazienti nel gruppo memantina e il 31% di quelli nel gruppo placebo hanno presentato una *compliance* del 100%, la restante parte intorno al 95%. Dall'analisi *intention-to-treat*, dopo 26 settimane di trattamento non sono emerse differenze tra i due gruppi circa le variazioni dei punteggi totali NPI e CGIC. L'analisi *post-hoc* aggiustata per sesso non ha modificato i risultati. Il punteggio CGIC ha evidenziato che nel gruppo memantina 27 pazienti hanno presentato un peggioramento della sintomatologia, 2 un miglioramento e 8 rimanevano stabili, in modo omogeneo al gruppo placebo, dove 29 pazienti peggioravano, 4 miglioravano e 8 rimanevano stabili ( $p=0,90$ ). Non sono emerse differenze relativamente agli *outcome* secondari di efficacia sulla funzionalità: il CDR-SB-FTD aumentava di 1,5 punti in entrambi i gruppi, mentre la performance dei test FAQ e TFLS diminuiva. Rispetto al placebo, il gruppo memantina evidenziava un peggioramento della *performance* neuropsicologica come valutato tramite il BNT e il *processing speed*. Per contro, i gruppi non differivano relativamente ai punteggi degli altri test compositi (MMSE e EXIT25) o individuali. Uniformemente ai risultati delle scale neuropsicologiche, è stato osservato un numero assoluto maggiore di eventi avversi di tipo cognitivo nel gruppo con memantina (confusione, perdita della memoria e disordini della parola, 6 vs 1;  $p=0,056$ ) e viceversa un numero maggiore di eventi psichiatrici nel gruppo placebo (8 vs 16;  $p=0,03$ ). Non sono emerse differenze riguardo al profilo di sicurezza: i quattro casi con eventi avversi gravi con ospedalizzazione, due per gruppo, non sono stati

attribuiti al trattamento. Solo tre pazienti hanno necessitato dell'uso di un antipsicotico, pertanto tale dato non è stato analizzato. Per quanto concerne gli esiti terziari, il trattamento non ha influenzato la vita quotidiana dei *caregiver* né il peso ponderale dei pazienti. Dall'analisi separata per patologia in studio (variante comportamentale della FTD e demenza semantica) entrambi i gruppi hanno presentato un peggioramento della *performance* della scala BNT, mentre il gruppo memantina ha manifestato un peggioramento della *performance* al *digit symbol test* a fronte di un leggero miglioramento nel gruppo placebo (MD 8,1, IC 95% 1,1-15,1,  $p=0,001$ ).

Lo studio fornisce l'evidenza che il trattamento di 26 settimane con 20 mg/die di memantina non risulta efficace nella FTD. Inoltre, la valutazione delle scale *BNT* e *digit symbol* suggerisce un peggioramento cognitivo del gruppo trattato con memantina rispetto al placebo e un aumento della comparsa di eventi avversi di tipo cognitivo. Tuttavia, il peggioramento della *performance* neuropsicologica nel gruppo memantina non è associato al declino delle attività quotidiane, come evidenziato dalle scale *CDR-SB-FTD*, *FAQ* e *TFLS*.

Sebbene la memantina presenti un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, gli autori sottolineano la mancanza di beneficio in pazienti con FTD. Tuttavia, questa evidenza può essere la risultante di un importante limite dello studio rappresentato dal mancato raggiungimento del numero sufficiente di pazienti previsti per lo studio, in parte perché molti hanno preferito utilizzare la memantina *off-label* piuttosto che rischiare di essere assegnati al gruppo placebo. Un secondo limite è la scarsa rappresentanza di pazienti con demenza semantica, il che non consente di estendere questi risultati a questa tipologia di FTD. In ultimo, da quando lo studio è stato disegnato sono state sviluppate altre scale neurologiche di valutazione che potrebbero mostrare una maggiore sensibilità, rispetto a quelle usate, a catturare il potenziale beneficio del farmaco.

In linea con quanto denunciato dagli autori stessi, l'editoriale di accompagnamento sottolinea le limitazioni dello studio e, soprattutto, che la misura dell'*outcome* primario potrebbe non essere così sensibile da cogliere le variazioni dei singoli sintomi: nello specifico, l'*NPI* non è in grado di rilevare un miglioramento della disinibizione a discapito di un peggioramento dell'apatia. Tuttavia, per quanto il numero di pazienti reclutati sia minore di quello previsto, i risultati negativi sono in linea con quelli di uno studio multicentrico francese che ha trattato 49 pazienti per 12 mesi, fornendo, quindi, un chiaro messaggio che la memantina non dovrebbe essere prescritta ai pazienti con FTD. Addirittura, durante il trattamento il declino cognitivo potrebbe precipitare, pur restando, questo, un punto di incoerenza tra i due studi, perché osservato solo in quello presente. L'editorialista aggiunge che farmaci come la memantina che alterano l'equilibrio dei neurotrasmettitori in una malattia così devastante e a rapida progressione come la FTD hanno poca probabilità di offrire un reale beneficio, proponendo un bizzarro paragone: "sarebbe come ri-organizzare le sedie a sdraio sul *Titanic*". Infine, sottolinea che la difficoltà di creare nuovi farmaci in grado di avere come bersaglio diretto il processo patologico sta proprio nell'eterogeneità della patologia della FTD.

**Parole chiave:** memantina, degenerazione frontotemporale, studio clinico randomizzato.

**Conflitto di interesse:** Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche.

#### Riferimenti bibliografici

Boxer AL, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 149-56.  
Hodges JR. Hope abandoned: memantine therapy in frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2013; 12: 121-3.

#### Note:

\*la variante comportamentale della degenerazione frontotemporale colpisce la sfera sociale e caratteriale e si manifesta con disfunzioni esecutive; la demenza semantica è caratterizzata da afasia e progressiva perdita del significato semantico delle parole ma senza compromissione sul comportamento a differenza, invece, dell'afasia progressiva non fluente che si presenta come disturbo nell'articolazione del linguaggio e qualche coinvolgimento cognitivo-comportamentale.

\*NPI: *Neuropsychiatric Inventory*: rappresenta una scala di valutazione dei sintomi non cognitivi, fondamentale sia nella fase diagnostica, che per la programmazione e verifica degli interventi terapeutici e riabilitativi, che per la pianificazione dell'utilizzo dei servizi. L'NPI si compone di 12 items e valuta anche il distress psicologico dei familiari.

\*CGIC: *Clinical Global Impression rating scales* sono comunemente usate per valutare la gravità dei sintomi, la risposta al trattamento e l'efficacia dei trattamenti in pazienti con disturbi mentali (Guy et al. 1976).

\* *Mini-Mental State Examination (MMSE)* è il test di valutazione per la gravità delle demenze più utilizzato sia in ambito clinico che di ricerca, per via della sua brevità e praticità.

\*BNT: *Boston Naming test* consiste di un numero di disegni che vengono mostrati al soggetto e quest'ultimo deve dire il nome comune di ciò che vede raffigurato.

\* *Backward digit span (ripetizione di cifre a rovescio)*: il test consiste di coppie di sequenze di numeri; l'esaminatore legge la sequenza numerica (un numero al secondo); quando la sequenza è ripetuta da soggetto correttamente, l'esaminatore legge la sequenza successiva, che è più lunga di un numero rispetto la precedente, e continua così fino a che il soggetto fallisce una coppia di sequenze o ripete correttamente l'ultima sequenza composta da nove numeri.

\**Symbol Digit Test*: il test consiste nella visione di simboli che devono essere trascritti in numeri. Il test può essere somministrato oralmente o per iscritto e permette una comparazione tra le due modalità di risposta. Il test dura 90 secondi e consta di 100 item.

### **Miglioramento degli outcome di sopravvivenza in pazienti in trattamento incidentale con $\beta$ -bloccanti, con tumore del polmone non a piccole cellule, trattati con radioterapia radicale**

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

La radioterapia radicale (*non associata a precedente chirurgia, NdA*) ha un ruolo chiave nel trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o altrimenti inoperabile. Tuttavia, nonostante i progressi fatti negli ultimi anni, la sopravvivenza complessiva a 5 anni resta bassa (circa 15%). La principale causa di morte è lo sviluppo di metastasi, alla base delle quali ci sono meccanismi complessi che coinvolgono anche una condizione di *stress* cronico e l'esposizione prolungata alle catecolamine. Studi preclinici hanno dimostrato che la noradrenalina può stimolare direttamente la migrazione delle cellule tumorali e che l'effetto è mediato da recettori  $\beta$ -adrenergici. Inoltre, molti studi retrospettivi hanno suggerito che i  $\beta$ -bloccanti potrebbero avere un'attività antitumorale, riducendo le metastasi, le recidive e la mortalità in pazienti con tumore della mammella, e aumentando la sopravvivenza in quelli con melanoma, mentre ad oggi, i benefici nel tumore del polmone sembrano modesti (*l'articolo riporta 4 voci bibliografiche pubblicate negli anni 2010-2011*).

Lo scopo dello studio è quello di indagare la possibile associazione fra assunzione di  $\beta$ -bloccanti e outcome di sopravvivenza in pazienti affetti da NSCLC, trattati con radioterapia curativa.

Per questo studio di coorte retrospettivo, sono state utilizzate le informazioni contenute in un ampio database clinico di pazienti con NSCLC allo stadio I-III, sottoposti a radioterapia (RT) curativa al MD *Anderson Cancer Center* (Texas, U.S.A.) fra Gennaio 1998 e Dicembre 2010. I criteri di inclusione erano: 1) NSCLC di nuova diagnosi, confermato dall'esame istologico; 2) trattamento con radioterapia curativa, associata o meno a chemioterapia, con una dose di almeno 60 Gy; 3) presenza di informazioni sull'uso di  $\beta$ -bloccanti prima e durante RT. Sono stati esclusi pazienti inclusi in protocolli le cui informazioni non potevano essere divulgate, quelli con più di una neof ormazione polmonare primitiva e con anamnesi di altre neoplasie. Le visite di *follow-up* comprendevano anamnesi ed esame obiettivo; altri esami radiologici erano a discrezione del curante. Le valutazioni sono state eseguite settimanalmente durante la radioterapia, a 1-3 mesi dal suo completamento, ogni 3-4 mesi per 2-3 anni, ogni 6 mesi fino a 5 anni, in seguito annualmente.

Gli *outcome* erano: sopravvivenza libera da progressione loco-regionale (*LocoRegional Progression Free Survival*, LRPFS), sopravvivenza libera da metastasi a distanza (*Distant Metastasis-Free Survival*, DMFS), sopravvivenza libera da malattia (*Disease-Free Survival*, DFS) e sopravvivenza complessiva (*Overall Survival*, OS). La DMFS e la LRPFS sono state misurate dal termine della RT alla data rispettivamente della prima metastasi documentata e della comparsa di recidiva primaria documentata e/o recidiva linfonodale loco-regionale. Le caratteristiche dei pazienti e delle neoplasie sono state raggruppate in accordo all'utilizzo di  $\beta$ -bloccanti durante la RT.

La popolazione in studio era costituita da 722 pazienti, 155 dei quali avevano assunto  $\beta$ -bloccanti durante la radioterapia. L'età mediana era 65 anni (*range* 34-95) e la maggior parte aveva una neoplasia di stadio III. L'uso di  $\beta$ -bloccanti era associato all'età più anziana ( $p<0,01$ ), a un più basso *performance status*\* (Karnofsky  $\leq 80$ ,  $p=0,04$ ), alla diagnosi di ipertensione ( $p<0,01$ ), all'uso di aspirina ( $p<0,01$ ), a una neoplasia meno avanzata ( $p=0,04$ ), a un minor probabilità dei pazienti di aver ricevuto chemioterapia ( $p=0,02$ ) e a dosi più elevate di radiazioni ( $p<0,001$ ). Il *follow-up* mediano era 44 mesi (*range* 1-155). Fra i pazienti in studio, 345 (48%) erano stati trattati con RT conformale tridimensionale, 301 (42%) con RT ad intensità modulata\*\* e 76 (10%) con RT a protoni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RT per 5 giorni a settimana fino a una dose totale di 60-87,4 Gy (o Gy equivalenti), per coprire il 95% del volume bersaglio, indipendentemente dalla tecnica utilizzata. Dei 155 pazienti che assumevano  $\beta$ -bloccanti, 105 (68%) avevano una diagnosi d'ipertensione e 50 (32%) disturbi non ipertensivi, soprattutto coronaropatie. I 2 farmaci più prescritti erano metoprololo e atenololo (85% dei pazienti). L'analisi univariata ha dimostrato che i farmaci erano associati a un miglioramento di DMFS (HR 0,60, IC 95%: 0,45-0,81,  $p<0,01$ ), DFS (0,66, 0,52-0,85,  $p<0,01$ ) e OS (0,76, 0,61-0,94,  $p=0,01$ ) ma non LRPFS (0,85, 0,61-1,19,  $p=0,33$ ). L'uso di chemioterapia concomitante era associato ad un miglioramento della OS ( $p<0,01$ ). All'analisi multivariata, dopo l'aggiustamento per età, punteggio di Karnofsky, stadio clinico, istotipo, uso di chemioterapia, dose radiante, volume macroscopico del tumore, ipertensione, BPCO e consumo di aspirina, l'utilizzo di  $\beta$ -bloccanti è risultato ancora associato con un miglior DMFS (0,67, 0,50-0,91;  $p=0,01$ ), DFS (0,74, 0,58-0,95,  $p=0,02$ ) e OS (0,78, 0,63-0,97,  $p=0,02$ ), ma non con LRPFS (0,91, 0,64-1,31,  $p=0,63$ ). Esaminando gli altri fattori clinici, solo lo stadio avanzato, lo scarso *performance status*, un maggiore volume tumorale e la mancanza di chemioterapia concomitante sono rimasti associati alla riduzione degli *outcome*.

Vari studi hanno mostrato che la via  $\beta$ -adrenergica può regolare molti dei processi coinvolti nella progressione tumorale: proliferazione cellulare, invasione della matrice extracellulare, angiogenesi, attivazione delle metalloproteasi, espressione di citochine infiammatorie e chemotattiche in numerosi tipi di cancro, fra cui quelli di polmone, prostata, colon, stomaco, mammella e ovaie. Questo studio è il primo a dimostrare che l'utilizzo di  $\beta$ -bloccanti durante la RT curativa per NSCLC è associato a un miglioramento della sopravvivenza, in accordo con i risultati di studi preclinici. Questi farmaci sembrano influenzare la cascata metastatica e non il tumore primitivo. La maggior parte dei pazienti che avuto benefici assumeva un  $\beta$ -bloccante  $\beta_1$  selettivo; in accordo con questa osservazione, sembra che il principale recettore  $\beta$ -adrenergico coinvolto sia proprio il sottotipo  $\beta_1$ , anche se sono necessarie ulteriori indagini per confermare queste ipotesi. Lo studio ha alcune limitazioni: i principi attivi ad attività  $\beta$ -bloccante assunti erano numerosi; i dati sulla durata del loro utilizzo prima e dopo la RT sono incompleti; inoltre, non sono state considerate altre variabili quali l'utilizzo di bifosfonati, insulina, ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina, che potrebbero influenzare la recidiva di NSCLC.

Lo studio ha concluso che l'uso incidentale di  $\beta$ -bloccanti in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con radioterapia curativa è associato a un miglioramento della sopravvivenza libera da metastasi a distanza, della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza complessiva, ma non della sopravvivenza libera da progressione loco-regionale.

**Parole chiave:**  $\beta$ -bloccanti; tumore del polmone non a piccole cellule; studio retrospettivo.

**Riferimento Bibliografico:** Wang HM et al. Improved survival outcomes with the incidental use of beta-blockers among patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Annals of Oncology* 2013, Epub ahead of print, doi:10.1093/annonc/mds616.

**Note:**

**\*\* Karnofsky performance status scale** è una scala di valutazione sanitaria dei pazienti con tumori maligni, che tiene conto della qualità di vita in base a tre parametri: limitazione dell'attività, cura di se stessi, autodeterminazione. La scala è a intervalli di 10 punti e va da 100%=nessun disturbo, nessun segno di malattia a 0%= morte.

**\*\* La RT conformale 3-D** è un metodo che sfrutta l'acquisizione di immagini mediante risonanza magnetica e la possibilità grafica di creare immagini tri-dimensionali della massa tumorale, permettendo una migliore distinzione fra tessuto cancerogeno e tessuto sano. Tale tecnica ha la potenzialità di ridurre la dose di radiazione che raggiunge i tessuti sani che circondano il tumore.

**La radioterapia a intensità modulata (IMRT)** usa migliaia di minuscoli dispositivi, detti collimatori, per dare forma al singolo fascio di radiazione. I collimatori possono rimanere fermi oppure muoversi durante la seduta, modificando in tal modo l'intensità del fascio di radiazione. La modulazione della radiazione permette di diversificare la dose di radiazione diretta verso il tumore e quella diretta verso i tessuti circostanti.

**Conversione a schizofrenia delle psicosi indotte da sostanze: uno studio basato su un registro di 18478 pazienti finlandesi**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Da molto tempo è noto che varie sostanze hanno probabilmente proprietà psicotogeniche. Una caratteristica essenziale delle psicosi indotte da sostanze (PIS) è la rapida scomparsa dei sintomi psicotici che si associa all'eliminazione della sostanza dall'organismo. Recenti scoperte, tuttavia, indicano che una percentuale sostanziale di individui con diagnosi di PIS sviluppano nel lungo periodo condizioni psicotiche persistenti.

Scopi dello studio sono stati: a) stabilire sia la percentuale dei pazienti con conversione della diagnosi da PIS a un disturbo dello spettro schizofrenico sia la durata del follow-up necessaria a intercettare la maggior parte di questi pazienti; b) indagare i possibili fattori correlati alla conversione.

Sono stati analizzati i dati ricavati dal *Finnish Hospital Discharge Register* (FHDR) relativi a tutte le dimissioni ospedaliere con diagnosi di PIS [codici del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DMS)-III-R 2921 e 2928, codici *International Classification of Diseases* (ICD)-10, F10-F19 con terza cifra 4, 5 o 7) avvenute nel periodo 1987-2003.

Dei 18478 pazienti inclusi, 15787 hanno avuto una diagnosi di psicosi indotta da alcol, 825 da amfetamine, 125 da *cannabis*, 103 da sedativi, 87 da oppioidi e 84 da allucinogeni (1467 casi sono stati classificati come altre sostanze/sconosciute, compreso l'impiego di più di una sostanza). Il rischio cumulativo di avere una diagnosi di un disturbo dello spettro schizofrenico (codici DMS-III-R 2951-2959 e 2971, codici ICD-10 F20, F22 e F23) negli 8 anni successivi la dimissione è stato del 46% (IC 95% 35-57%) per i pazienti con diagnosi di psicosi indotte da *cannabis*, del 30% (14-46%) per quelli con diagnosi di psicosi indotte da amfetamine e del 5% (4,6-5,5%) per quelli con diagnosi di psicosi indotte dall'alcol. La maggior parte delle conversioni delle diagnosi è avvenuta nel corso dei primi 3 anni, in special modo per i pazienti con diagnosi di psicosi da *cannabis*. Una durata del primo ricovero compresa tra 1 e 4 settimane è risultata correlare con la conversione della diagnosi più spesso rispetto ai ricoveri sia più brevi sia più lunghi. I pazienti più giovani (età <30 anni) sono risultati più a rischio di conversione della diagnosi, rispetto a quelli più vecchi. La diagnosi di psicosi indotta da *cannabis* è risultata un forte predittore di successiva conversione della diagnosi. In tutti i sottogruppi di pazienti identificati per sostanza sono stati rilevati più maschi che femmine. Quando la prima diagnosi è stata psicosi indotta da amfetamine la conversione è avvenuta in misura significativamente maggiore tra i maschi rispetto alle femmine (*hazard ratio* 1,60;  $p=0,04$ ).

I risultati relativi al rischio di sviluppare un disturbo dello spettro schizofrenico dopo la diagnosi di psicosi indotta da *cannabis* è coerente con quelli di studi precedenti. Esistono inoltre evidenze che gli adolescenti (età 15-18 anni) siano in un periodo di speciale vulnerabilità

neurobiologica agli effetti della *cannabis*, soprattutto alcuni individui con un genotipo predisponente le psicosi (Caspi et al., *Biol. Psychiatry* 2005;57:1117-1127). Tuttavia, l'insorgenza delle psicosi potrebbe essere un segno sia di questa vulnerabilità sia della schizofrenia (Arendt et al., *Arch. Gen. Psychiatry* 2008;65:1269-1274). Nonostante l'alta percentuale di pazienti con prima diagnosi di psicosi indotte dall'alcol, i dati dimostrano che la probabilità di conversione della diagnosi nel corso del *follow-up* è stata la più bassa tra quelle calcolate. Questa evidenza supporta l'ipotesi che le allucinazioni alcoliche e la schizofrenia siano entità cliniche distinte. Una differenza tra i generi è stata rilevata solo nel sottogruppo con prima diagnosi di psicosi indotte da amfetamine. Questa differenza potrebbe riflettere una marcata relazione dose-risposta relativa al rischio di sviluppare la schizofrenia delle amfetamine. Questa ipotesi è coerente sia con l'osservazione che in Finlandia l'impiego di sostanze d'abuso da parte degli adulti è più comune tra i maschi, che inoltre assumono quantità maggiori di quelle delle donne, sia con l'evidenza dell'effetto sensibilizzante di un eccessivo impiego di amfetamine (Curran et al., *Br. J. Psychiatry* 2004;185:196-204).

Un punto di forza dello studio risiede nella fonte dei dati. Sia per i disturbi psicotici in generale sia per la schizofrenia in particolare il FHDR ha una buona validità. Tuttavia, i dati potrebbero aver risentito dell'incertezza delle diagnosi, data la difficoltà della diagnosi differenziale (PIS vs schizofrenia), specialmente quando gli individui continuano ad impiegare sostanze nonostante l'evoluzione dei sintomi psicotici. Inoltre, alcuni casi potrebbero essere sfuggiti, o perché trattati esclusivamente a domicilio e senza alcun contatto con centri sanitari oppure perché emigrati.

I risultati di questo studio suggeriscono l'opportunità di svolgere altri studi necessari a: a) spiegare le basi delle differenze nel rischio di conversione a schizofrenia delle diagnosi di psicosi da sostanze, b) definire le variabili cliniche che contribuiscono al successivo sviluppo della schizofrenia e c) individuare i componenti essenziali del trattamento indirizzato a ridurre l'abuso di sostanze e a migliorare la prognosi. Inoltre, essi indicano la necessità di un attento monitoraggio dei pazienti trattati per una PIS e di predisporre interventi precoci e integrati per gli individui con PIS che negli anni successivi sviluppano la schizofrenia o altre psicosi funzionali.

I disturbi psicotici indotti da sostanze sono predittivi dei disturbi dello spettro schizofrenico in misura maggiore a quanto ritenuto in precedenza. Dovrebbe quindi aumentare l'attenzione clinica verso questi disturbi.

**Parole chiave:** sostanze d'abuso, psicosi, studio retrospettivo.

**Riferimento bibliografico:** Niemi-Pynttari JA, et al., Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J. Clin. Psychiatry* 2013;74:e94-9.

### Effetto della combinazione fluticasone-salmeterolo o dei corticosteroidi inalatori sugli esiti correlati all'asma in una popolazione con età superiore a 65 anni

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Le linee guida del *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) sul trattamento dell'asma raccomandano l'uso dei corticosteroidi inalatori (ICS) da soli o in combinazione con un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione (LABA) per il trattamento dell'asma da moderata a grave. Sebbene l'asma sia una patologia comune tra gli anziani, un numero limitato di studi ha determinato l'efficacia di queste due terapie nei pazienti con età >65 anni.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare il valore incrementale della combinazione fluticasone-salmeterolo (FSC) rispetto alla terapia con ICS relativo all'utilizzo dei servizi sanitari per eventi correlati all'asma (ricoveri e accesso al pronto soccorso - ED) in pazienti con età >65 anni affetti da asma.

Gli autori di questo studio osservazionale retrospettivo hanno utilizzato il metodo *intention to treat* in pazienti anziani affetti da asma inseriti nel *database* integrato *PharMetrics* che contiene oltre al *database Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA), anche le date delle prestazioni mediche, i codici di diagnosi secondo l'*International Classification of Disease, 9th Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM), i costi dei *participating-plan*, ed i dati relativi alle spese fatturate. Lo studio è stato limitato ai soggetti con una prescrizione farmaceutica tra Luglio 2001 e Giugno 2008, con una diagnosi di asma, con almeno una prescrizione di FSC o ICS e per i quali fossero disponibili almeno 3 mesi di *follow-up* successivamente alla richiesta di prescrizione iniziale (determinata da un periodo di *wash-out* di 12 mesi). La data della prima richiesta di prescrizione di FSC o ICS è stata considerata come data indice del paziente; sono stati inclusi nello studio i pazienti con età compresa tra 65 e 79 anni alla data indice. E' stato previsto un arruolamento continuo in una programmazione terapeutica di almeno 12 mesi dalla data indice e da 3 a 12 mesi dopo la data indice, e almeno una visita per asma (visita ambulatoriale, visita in ED o ospedalizzazione con un codice ICD-9-CM di diagnosi primaria o secondaria 493.xx) durante il periodo di osservazione pre-indice. Ai soggetti è stato richiesto avere almeno una richiesta di prescrizione sia nel periodo pre-indice che post-indice, per assicurare che tutti i pazienti in studio avessero una copertura farmacologica durante la loro programmazione terapeutica, limitando pertanto la possibilità che l'uso di farmaci sfuggisse all'osservazione. I pazienti con una data indice corrispondente ad una richiesta di prescrizione di FSC non avevano una richiesta di prescrizione di ICS nei 12 mesi pre-indice e, in modo simile, i pazienti con una data indice relativa ad una richiesta di prescrizione di ICS, non avevano una richiesta di prescrizione di FSC. Sono stati esclusi quei pazienti che avevano una prescrizione medica con diagnosi di malattia polmonare cronico ostruttiva (COPD), qualsiasi forma di carcinoma del tratto respiratorio e bronchiectasie. La misura principale di *outcome* era l'evento combinato di un'ospedalizzazione associata all'asma o ad una visita in ED che si manifestava 30 giorni dopo la data indice. Questo periodo di 30 giorni è stato scelto per assicurare che il trattamento indice fosse associato agli eventi di interesse. In base a ricerche precedenti ed a causa della bassa incidenza di ospedalizzazioni correlate all'asma, è stato scelto un *endpoint* combinato di esacerbazioni. L'esito secondario e i parametri di utilizzo comprendevano le *inpatient hospitalization* (IP) associate all'asma, le visite in PS, le richieste di prescrizione dei corticosteroidi orali (OCS), l'uso di  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione (SABA), un marker per il controllo dell'asma, ed i costi totali associati all'asma. Le caratteristiche basali del campione sono state valutate dal periodo pre-indice ed hanno incluso le caratteristiche demografiche e mediche, oltre ai costi correlati all'asma per le prestazioni mediche o per i farmaci. I costi pre-indice associati all'asma sono stati definiti come quota pagata dal piano sanitario; i costi sostenuti da altre fonti non sono stati inclusi. L'utilizzo delle prestazioni mediche ed i relativi costi sono stati valutati nel periodo post-data indice. Per valutare il rischio di un evento associato all'asma (IP, ED, o IP/ED), è stata utilizzata l'analisi di regressione proporzionale Cox. Le caratteristiche basali (età, sesso, regione, data indice, comorbidità, uso pre-indice dei  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione, OCS, altri controlli rispetto all'asma e visite ED/IP correlate all'asma) sono state valutate come covariate indipendenti nell'analisi. Inizialmente, 46571 soggetti (FSC= 24602; ICS= 21969) con età  $\geq 65$  anni, diagnosi di asma e una prescrizione di FSC o ICS, incontravano i criteri di arruolamento prima e dopo la data di prescrizione; di questi, 10837 soggetti (FSC= 5994, ICS= 4843) avevano una prescrizione farmaceutica prima e dopo la data indice e non condizioni soddisfacevano i criteri di esclusione (es. diagnosi di COPD). Alcune caratteristiche simili tra i due gruppi (FSC e ICS) includevano l'età media (70,5 vs 70,4 anni), la percentuale di pazienti di sesso femminile (64,8% vs 65,5%) e la percentuale dei soggetti nati nelle regioni del *Mid-Atlantic* (30,4% vs 33,5%) e *Mountain* (7,8% vs 7,6%). Le comorbidità più comuni presentate nei due gruppi includevano ipertensione non complicata, patologia cardiaca e diabete non complicato. I gruppi di trattamento sono risultati simili nell'utilizzazione correlata all'asma: visite in ED correlate all'asma, IP o prescrizioni di OCS (FSC=33,0%, ICS=32,6%;  $p=0,9$ ). Durante il periodo di *follow-up*, le percentuali di pazienti con qualsiasi evento correlato all'asma che si sono manifestati in un periodo  $\geq 30$  giorni dalla data post-indice, nel gruppo FSC vs il gruppo ICS sono state: ED (1,5% vs 1,8%;  $p = 0,18$ ), IP (1,7% vs 2,7%;  $p < 0,001$ ) e ED/IP (2,8% vs 4,1%;  $p < 0,001$ ). I soggetti che hanno ricevuto FSC sono stati associati ad una riduzione del 32% del rischio di presentarsi per una visita IP (HR 0,72; 95% IC 0,54-0,95;  $p = 0,02$ ) ed una riduzione del 22% del rischio di una visita ED/IP (HR: 0,77; 95% IC 0,62-0,96;  $p = 0,02$ ). Non

sono state osservate differenze di rischio per le visite in ED (HR: 0,94; 95% IC 0,68-1,29;  $p = 0,69$ ) o per le prescrizioni di OCS (HR:1,02; 95% IC 0,94-1,11;  $p = 0,64$ ). L'uso dei farmaci differiva tra i due gruppi: un numero maggiore di pazienti ICS ha utilizzato un SABA (40,6% vs 32,4%,  $p < 0,001$ ), un LABA (16,9% vs 2,0%,  $p < 0,001$ ) e una metilxantina (MTYs 6,1% vs 3,5%,  $p < 0,001$ ) rispetto ai pazienti FSC. Non sono state osservate differenze statisticamente significative relative ai costi (costo medio per paziente FSC vs ICS: 1344.10\$ vs 1271.80;  $p = 0,21$ )

Dai risultati di questo studio è emerso che i pazienti affetti da asma che hanno iniziato il trattamento con FSC mostravano un rischio minore di incorrere in una visita IP/ED 30 giorni dopo l'inizio del trattamento ed un rischio di ospedalizzazione più basso rispetto ai pazienti in terapia con ICS.

Alcuni limiti di questo studio consistono in una mancata informazione sulle misure di gravità o sui sintomi iniziali della patologia, in una mancata valutazione della quantità di farmaci (FSC, ICS, OCS, SABA) attualmente utilizzati a causa dei dati di esposizione derivanti dalle sole prescrizioni farmaceutiche. I criteri di arruolabilità di questo studio possono aver causato un *selection bias* poiché gli autori non hanno incluso i pazienti non assicurati e quelli senza prescrizione farmaceutica per i farmaci di interesse. Un altro limite di questo studio può essere dovuto al fatto che gli autori hanno identificato i pazienti asmatici solo tramite un codice ICD-9 e questo potrebbe aver portato ad una sottostima della vera incidenza di esacerbazioni, poiché questi esiti potrebbero essere stati codificati con un altro codice appartenente a disturbi respiratori. Infine, sebbene OCS sia il trattamento principale per l'esacerbazione dell'asma, questi farmaci sono utilizzati per numerose altre patologie e perciò con i dati a disposizione, non è possibile valutare se il farmaco è stato somministrato in risposta ad uno specifico evento asmatico o per altri motivi.

Nella popolazione di pazienti  $\geq 65$  anni, l'inizio della terapia con FSC ha dimostrato un'incidenza più bassa di eventi correlati all'asma in 12 mesi, rispetto ai pazienti in terapia con ICS, senza nessun aumento in termini di costi. Inoltre, nelle fasi iniziali, la terapia con FSC è stata associata ad un'incidenza minore di esacerbazioni gravi associate all'asma ed ad un miglior controllo della patologia rispetto alla terapia con ICS.

**Parole chiave:** fluticasone-salmeterolo, corticosteroidi inalatori, asma.

**Conflitto di interessi:** Lo studio è stato finanziato da GlaxoSmithKline. Il Dr. Stanford è un dipendente di GlaxoSmithKline; i Dr Blanchette e Fuhlbrigge sono sperimentatori dello studio stipendiati dalla GlaxoSmithKline mentre i Sigg. Roberts e Peterson hanno ricevuto un compenso da GlaxoSmithKline per il supporto analitico.

#### Riferimenti bibliografici

Stanford RH et al. Effect of combination fluticasone propionate and salmeterol or inhaled corticosteroids on asthma-related outcomes in a Medicare-eligible population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:343-51.

#### **Esposizione a bifosfonati e rischio di tumori gastrointestinali: serie di studi caso-controllo nidificati\* con QResearch e CPRD data**

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

I bifosfonati sono stati ampiamente prescritti per la prevenzione e la cura dell'osteoporosi. Studi preclinici hanno dimostrato che i bifosfonati possiedono proprietà antitumorali; stanno emergendo evidenze, tuttavia, che rilevano la possibilità che i loro effetti avversi sul tratto gastrointestinale possano manifestarsi come ulcerazioni ed essere correlati ad un incremento del rischio di cancro. La prima pubblicazione di una possibile correlazione è stata effettuata da FDA *Adverse Event Reporting System*, in cui sono stati elencati 23 casi di cancro esofageo in pazienti che hanno assunto alendronato tra il 1995 e il 2008. Uno studio caso-controllo nidificato, basato su dati raccolti dal *General Practice Research Database* (GPRD), ha mostrato un rischio aumentato del 30% di cancro esofageo in pazienti che hanno assunto bifosfonati,

ma non è stata trovata una significativa associazione con il rischio di cancro dello stomaco o colon-rettale.

Obiettivo dello studio è stato studiare l'associazione tra l'uso di bifosfonati, stimato tramite le informazioni sulle prescrizioni mediche, e il rischio di cancro del tratto gastrointestinale.

Questo è uno studio caso-controllo nidificato, basato sulla raccolta dati da due importanti *database* di cure primarie nel Regno Unito, QResearch e il CPRD che contengono informazioni demografiche, esami di laboratorio e prescrizione di pazienti di 660 (QResearch) e 643 (CPRD) medici di medicina generale. È stata identificata una coorte di pazienti di età  $\geq 50$  anni da Gennaio 2007 a Luglio 2011. Gli *outcome* sono stati i tumori gastrointestinali (esofageo, gastrico e colon-rettale). Tutti i controlli sono stati registrati e abbinati ai casi, indicando la data di diagnosi di cancro, definita come data indice. La prima valutazione di esposizione ai bifosfonati è stata effettuata sulla base delle informazioni sulle prescrizioni nel periodo compreso tra la data di registrazione del paziente e 6 mesi prima della data indice. I bifosfonati inclusi nella valutazione sono stati: alendronato, etidronato, ibandronato e risedronato. Come regime terapeutico sono stati considerati l'uso quotidiano, settimanale e mensile. L'esposizione cumulativa ai bifosfonati è stata stimata sommando la durata delle prescrizioni per ciascun paziente; per i farmaci prescritti a cicli, la durata del ciclo è stata considerata pari alla durata delle prescrizioni. L'analisi è stata aggiustata per le patologie gastrointestinali, se diagnosticate prima del primo utilizzo di bifosfonati o 12 mesi prima della data indice (patologie del tratto gastrointestinale superiore, morbo di Crohn e colite ulcerosa). Nel periodo in studio in QResearch sono stati identificati 20106 casi di cancro colon-rettale, 5364 casi di cancro esofageo e 3155 casi di cancro gastrico, abbinati a 93954, 25101 e 14715 controlli, rispettivamente. Per il CPRD, sono stati identificati 19035 di cancro colon-rettale, 5132 casi di cancro esofageo e 3157 casi di cancro dello stomaco abbinati a 89111, 24053 e 14686 controlli, rispettivamente. La maggior parte delle caratteristiche dei casi e dei rispettivi controlli erano simili in entrambi i *database*; le co-morbidità erano presenti in percentuali simili. In CPRD è stato registrato un numero maggiore di patologie gastrointestinali (29% tra i casi e 27% tra i controlli vs. 22% e 20% in QResearch), con percentuali più alte per reflusso gastroesofageo (9% e 8% vs. 6% e 5%, rispettivamente) e dispepsia (13% e 12% vs. 7% e 7%, rispettivamente). Le comuni terapie farmacologiche sono risultate simili nei due *database*. In QResearch, 4,6% dei casi e 4,5% dei controlli hanno avuto una prescrizione di bifosfonati, 4,8% e 4,6% in CPRD, rispettivamente. Circa il 2/3 dei pazienti con diagnosi di osteoporosi ha avuto una prescrizione di bifosfonati (64% dei casi e 65% dei controlli in QResearch e 61% e 60%, rispettivamente in CPRD). Patologie del tratto gastrointestinale superiore erano leggermente più comuni in QResearch (casi 25% in utilizzatori vs. 22% in non utilizzatori, controlli 25% vs. 20%) che in CPRD (casi 35% vs. 29%, controlli 33% vs. 27%) e l'utilizzo di farmaci antiacidi era più comune tra gli utilizzatori di bifosfonati in QResearch (casi 62% in utilizzatori vs. 37% in non utilizzatori, controlli 61% vs. 32%) che in CPRD (casi 65% vs. 39%, controlli 63% vs. 35). Più di 3/4 degli utilizzatori di bifosfonati avevano una prescrizione per un solo tipo di farmaco (77% nei casi e 77% nei controlli in QResearch e 80% e 79% in CPRD), 1/5 aveva una prescrizione per 2 tipi differenti di farmaci (20% nei casi e 20% nei controlli in QResearch e 17% e 19% in CPRD), e meno del 3% (2% nei casi e 3% nei controlli in QResearch e 3% e 2% in CPRD) aveva una prescrizione di 3 differenti tipi di farmaco. Il bifosfonato più prescritto è stato l'alendronato (69% nei casi e 66% nei controlli in QResearch e 69% e 69% in CPRD) per un uso settimanale (87% nei casi, 88% nei controlli in QResearch e 89% e 88% in CPRD); il secondo, l'etidronato (34% nei casi e 36% nei controlli in QResearch e 30% e 32% in CPRD) assunto giornalmente per 14 giorni in cicli di 90 giorni; il terzo, il risedronato (21% nei casi e 22% nei controlli in QResearch e 22% e 21% in CPRD) assunto settimanalmente (76% nei casi e 80% nei controlli in QResearch e 82% e 81% in CPRD). In entrambi i *database*, la metà dei pazienti ha avuto una prescrizione di almeno 20 mesi [mediana 20 (*range* interquartile 7-43) e 21 (7-41) per CPRD]. Entrambi gli studi non hanno mostrato un'associazione significativa tra l'utilizzo di bifosfonati e il rischio di cancro dello stomaco (adjusted OR 1,12, 95% CI 0,87 a 1,44, per QResearch, e 0,79, 0,62 a 1,01, per CPRD). L'utilizzo giornaliero di bifosfonati è stato associato ad un decremento del rischio (0,60,

0,41 a 0,87;  $p = 0,008$ ) in CPRD. Tra i differenti bifosfonati, l'alendronato sembra associato al rischio di cancro solo in QResearch (1,47, 1,11 a 1,95;  $p = 0,008$ ), ma un test tra i differenti tipi di bifosfonati non è risultato significativo ( $p = 0,053$ ). L'uso a breve termine di alendronato è stato associato con un rischio di cancro significativamente più alto in QResearch (1,91, 1,34 a 2,72;  $p < 0,001$ ) ma non è stato evidenziato un incremento significativo per l'uso a lungo termine (1,08, 0,74 a 1,59;  $p = 0,7$ ). Questi risultati sono stati significativi nella prima analisi di sensitività, nella quale l'uso dei bifosfonati è stato classificato in relazione a 2 o più prescrizioni (2,23, 1,54 a 3,22;  $p < 0,001$  per breve termine), ma i risultati della seconda analisi di sensitività, nella quale l'uso dei bifosfonati è stato classificato in relazione a tutte le prescrizioni degli ultimi 6 mesi, non è stata significativa (1,49, 1,06 a 2,08;  $p = 0,02$  per breve termine). In CPRD, l'odds ratio per l'uso di alendronato (0,93, 0,71 a 1,22) è stato più elevato rispetto agli altri bifosfonati, ma la differenza tra i diversi farmaci non è stata significativa ( $p = 0,2$ ). L'utilizzo di bifosfonati è stato simile nei casi di cancro colon-rettale e i loro controlli (4,6% in entrambi) e non è stata mostrata alcuna associazione tra l'uso dei bifosfonati e il rischio di cancro (adjusted OR 1,03, 95% CI 0,94 a 1,14 per QResearch; e 1,10, 1,00 a 1,22 per CPRD). L'utilizzo giornaliero ha mostrato effetti simili a quello settimanale o mensile. In CPRD, l'uso a breve termine è stato associato ad un incremento del rischio (1,27, 1,09 a 1,48;  $p = 0,002$ ). La relazione tra la durata di utilizzo dei bifosfonati e il rischio di cancro colon-rettale non è stata significativa in entrambi i database. Per QResearch, adjusted OR per ogni uso di alendronato è stato più alto rispetto a etidronato o risedronato, ma non è significativamente aumentato e la differenza tra i farmaci non è risultata significativa ( $p = 0,09$ ). In CPRD, l'effetto dei farmaci sembrava simile ( $p = 0,5$ ). Punto di forza dello studio è stato l'ampia dimensione dei dati che ha permesso di avere un potere statistico maggiore rispetto a qualsiasi studio precedente. Un limite dello studio è la possibile incertezza sulla registrazione delle diagnosi di cancro con una sottostima dell'associazione tra l'uso dei bifosfonati e il rischio di cancro. Ulteriore limite è rappresentato dalla possibile sovrastima dell'uso dei bifosfonati poiché l'analisi è stata basata sulla prescrizione e non sull'effettivo utilizzo. Non è stata riscontrata, in generale, un'associazione tra l'uso di bifosfonati e il rischio di cancro esofageo, gastrico e colon-rettale. È stato evidenziato solo un lieve incremento non significativo ( $p = 0,2$ ) del rischio di cancro gastrico associato all'utilizzo di alendronato.

Sulla base di questo studio di popolazione caso-controllo, l'esposizione a bifosfonati non è stata associata ad un aumento del rischio di insorgenza di tumori gastrointestinali.

**Parole chiave:** bifosfonati, rischio di cancro, studio caso-controllo nidificato.

**Riferimenti bibliografici:** Vinogradova Y et al. Exposure to bisphosphonates and risk of gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies with QResearch and CPRD data. *BMJ*. 2013 Jan 16;346:f114.

**Note:**

\*Nestled case-control study o studio caso-controllo nidificato: è uno studio misto tra il caso-controllo e lo studio di coorte. Permette la selezione di una popolazione omogenea di potenziali casi e dei rispettivi controlli, all'interno di una coorte che viene seguita fino all'insorgenza dell'evento sotto osservazione. Offre un'importante riduzione nel costo e nella fatica di raccolta dei dati e di analisi rispetto all'approccio full cohort, con una relativa minore perdita in efficienza statistica.

---

**- Dispositivi Medici in Evidenza -**

---

**Levonorgestrel intrauterino versus terapia farmacologica per la menorragia: lo studio ECLIPSE (Effectiveness and Cost-Effectiveness of Levonorgestrel-containing Intrauterine System in Primary Care against Standard Treatment for Menorrhagia)**

A cura della Dott.sse Eleonora Veglia e Arianna Carolina Rosa

La menorragia, una eccessiva e prolungata perdita di sangue (80 ml) durante il ciclo mestruale, è un problema comune che può avere un importante effetto sulla vita delle donne e può gravare sia sulle pazienti che sul sistema sanitario.

Diverse terapie ormonali e non, sono disponibili per le donne affette da menorragia; a partire dal 2009 negli Stati Uniti, e prima in Europa, è disponibile il *levonorgestrel-releasing intrauterine system* (levonorgestrel-IUS) per il trattamento di questa patologia. E' stato, infatti, osservato che il levonorgestrel-IUS è in grado di ridurre la perdita ematica mestruale, pur essendo stato inizialmente sviluppato come anticoncezionale.

Lo studio ECLIPSE, della durata di 2 anni, multicentrico (63 centri inglesi) e randomizzato, ha confrontato l'efficacia clinica del levonorgestrel-IUS con quella dei classici trattamenti medici.

Sono state arruolate 571 donne di età compresa tra i 25 e i 50 anni che presentavano menorragia per almeno 3 cicli mestruali consecutivi; sono state escluse le donne intenzionate a intraprendere una gravidanza nei 5 anni successivi, donne che assumevano terapie ormonali o tamoxifene, donne che presentavano sanguinamento intermestruale o postcoitale o con fibromi. Le pazienti sono state, quindi, assegnate in maniera casuale al gruppo trattato con levonorgestrel-IUS (Mirena<sup>®</sup>, Bayer HealthCare\*) o con i classici trattamenti medici (acido mefenamico, acido tranexamico, noretindrone, un contraccettivo orale combinato di estrogeni-progestogen o solo progesterone o iniezioni di medrossiprogesterone acetato).

Delle 571 donne coinvolte, 285 sono state assegnate al gruppo levonorgestrel-IUS mentre, le restanti 286 ai classici trattamenti medici. Delle 285 donne assegnate a levonorgestrel-IUS, 24 (8%) sono state escluse dal gruppo: 10 hanno scelto il trattamento farmacologico, 6 nessuno trattamento e in 8 casi l'inserzione non ha avuto successo e sono state trattate farmacologicamente; in ogni caso, nel gruppo levonorgestrel-IUS rispetto a quello che prevedeva l'assegnazione dei classici trattamenti medici, a distanza di 2 anni, le pazienti che ancora ricevevano il trattamento assegnato erano circa 2 volte superiori (64% vs. 38%,  $P < 0,001$ ).

L'*outcome* primario è stato valutare misurare l'effetto di questa patologia su 6 aspetti della vita quotidiana (difficoltà pratiche, vita sociale, salute psicologica e fisica, lavoro, *routine* quotidiana, vita familiare e relazionale) attraverso l'uso del *condition-specific Menorrhagia Multi-Attribute Scale* (MMAS). La somma dei punteggi, variabile in un *range* tra 0 (grave patologia) e 100 (patologia praticamente assente), è stata valutata al basale, e quindi a 6, 12 e 24 mesi. *Outcome* secondari includevano la qualità della vita correlata allo stato di salute e l'attività sessuale. Per valutare la qualità della vita sono stati utilizzati 3 strumenti: il *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) con un punteggio variabile da 0 a 100; l'*EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire* (EQ-5D) *descriptive system* con un punteggio variabile tra -0,59 (grave patologia) e 100 (stato di salute perfetto); l'*EQ-5D visual-analogue scale* con un punteggio compreso tra 0 (peggiore stato di salute immaginabile) e 100 (migliore stato di salute immaginabile). Per la valutazione dell'attività sessuale è stato utilizzato il *Sexual Activity Questionnaire*.

I 2 gruppi, omogenei tra loro per caratteristiche demografiche e cliniche, non hanno presentato significative differenze nella frequenza di effetti collaterali e si è verificato un solo decesso nel gruppo levonorgestrel-IUS, non conseguenza del trattamento.

I punteggi ottenuti dal MMAS hanno dimostrato un significativo miglioramento, in entrambi i gruppi, a 6 mesi così come a 12 e 24 mesi, rispetto ai punteggi basali; questo miglioramento è stato però significativamente maggiore tra le donne assegnate al gruppo con dispositivo medico rispetto alle donne trattate con le terapie classiche: la differenza nella media dei punteggi MMAS tra le pazienti levonorgestrel-IUS e quelle sottoposte a terapie classiche è risultata pari a 13,4 punti, una differenza, questa, sia statisticamente significativa che clinicamente rilevante ( $\sim 60$  per il primo gruppo e  $\sim 70$  per il secondo; 95%CI 9,9-16,9;  $p < 0,001$ ).

L'analisi per sottogruppi, ha dimostrato una significativa interazione tra il trattamento e la *Body Mass Index*, BMI ( $P = 0,004$ ): l'effetto positivo del levonorgestrel è risultato maggiore nelle donne con BMI  $> 25$  (punteggio MMAS = 16,7, 95% CI 12,6-20,9;  $p < 0,001$ ) rispetto a quelle che presentavano valori di BMI  $\leq 25$  (punteggio MMAS = 5,4, 95% CI -1-11,8;  $p < 0,1$ ).

Gli aspetti valutati attraverso il test SF-36 hanno mostrato un significativo miglioramento rispetto ai valori basali in entrambi i gruppi e a tutti i tempi analizzati; anche in questo caso,

però, i punteggi delle donne nel gruppo levonorgestrel-IUS sono risultati migliori rispetto al gruppo trattato con terapie classiche in 7 degli 8 aspetti presi in considerazione dal test.

Questi miglioramenti sembravano essere maggiori a 6 mesi, diminuendo nelle successive valutazioni durante i 2 anni di *follow-up*.

Infine, la frequenza di interventi chirurgici nel corso dei 2 anni non è risultata variata in maniera significativa tra i due gruppi; l'isterectomia, ad esempio, è stata effettuata sul 6% delle donne in entrambi i gruppi, mentre l'ablazione endometriale è stata effettuata nel 4% nel gruppo levonorgestrel-IUS vs. 6% nel gruppo trattamento farmacologico ( $p=0,44$ ).

I risultati dello studio ECLIPSE mostrano come il levonorgestrel-IUS, confrontato con le classiche terapie per la menorragia, porta ad un notevole miglioramento delle valutazioni, da parte delle pazienti, dell'effetto che la menorragia comporta sulla loro routine quotidiana come attività lavorativa, vita sociale e familiare e sul benessere psicologico e fisico.

In questo studio è stato quindi osservato un generale miglioramento dei punteggi dei vari test a cui le pazienti sono state sottoposte nell'arco di 2 anni sia nel gruppo levonorgestrel-IUS che nel gruppo assegnato ai classici trattamenti medici. I miglioramenti nei punteggi ottenuti sono, comunque, risultati maggiori nel gruppo che presentava il dispositivo medico rispetto alle classiche terapie per la menorragia.

I punti di forza di questo *trial* randomizzato comprendono la sua dimensione, il coinvolgimento di numerosi centri, il relativo basso tasso di perdite durante il *follow-up* e la valutazione degli *outcome* su un periodo di 2 anni, invece di 6 o 12 mesi come negli studi precedenti.

Inoltre, gli studi precedenti si erano concentrati sulla valutazione della riduzione della perdita ematica durante il ciclo mestruale, aspetto che però non riflette il reale effetto che la menorragia ha sulla vita delle donne. Differenziandosi, quindi, dagli studi precedenti, gli *outcome* primari di questo *trial* sono stati proprio la valutazione dei risultati ottenuti da test compilati da tutte le pazienti riguardanti anche aspetti della vita personale e privata.

In conclusione, questo studio ha dimostrato la positività di entrambi i trattamenti sugli effetti negativi della menorragia sulla vita delle donne nel corso di 2 anni, ma il levonorgestrel-IUS è risultata la scelta più efficace come dimostrato dall'impatto dell'emorragia sulla qualità della vita delle pazienti.

(\* *Mirena è stato immesso in commercio nel 1996 ed è stato registrato come farmaco (e non come dispositivo medico), ATC G02BA03: iud in plastica con progestinico. Infatti, sulla base del "Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative" (MEDDEV 2. 1/3 rev 3) un sistema di rilascio di farmaco è regolamentato come medicinale qualora il dispositivo ha lo scopo di somministrare un medicinale e con questo forma un prodotto singolo ed integrato, pertanto è concepito esclusivamente per l'uso in combinazione e non è riutilizzabile (Nda).*

**Parole chiave:** Menorragia, levonorgestrel, dispositivo intrauterino.

**Conflitto d'interesse:** Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche. Lo studio è stato finanziato dal National Institute of Health Research Health Technology Assessment Programme.

**Riferimento bibliografico:**

Gupta et al. Levonorgestrel Intrauterine System versus Medical Therapy for Menorrhagia. N Eng J Med. 2013; 368:128-37.

**Angioplastica vs stent infrapopliteo ad eluizione di sirolimus in pazienti con malattia ischemica periferica dell'arto: Achilles Trial, risultati a un anno**

A cura del Dott. Dario Botti

I pazienti con malattia ischemica periferica dell'arto (PAD) possono avere comorbidità che rendono difficile l'intervento chirurgico di bypass. Almeno un terzo della popolazione,

soprattutto diabetici o con funzionalità renale compromessa, vanno incontro a questa patologia ischemica. Oggigiorno l'angioplastica percutanea (PTA) è l'approccio terapeutico predominante, anche se le similitudini con il diametro delle coronarie, la miglior resistenza vasale e la maggiore efficacia stanno portando la tecnica chirurgica a utilizzare *stent*, normalmente impiegati in sede cardiaca, in sede poplitea.

Lo studio Achilles, un trial prospettico, randomizzato e multicentrico, è stato condotto per comparare la performance di uno *stent* a rilascio di sirolimus e di una PTA utilizzando la misura del tasso di ristenosi un anno dopo l'intervento come endpoint primario.

Lo studio è stato condotto in 16 centri situati in 9 stati europei. Come già sottolineato l'endpoint primario è stata la determinazione della ristenosi nei 12 mesi a seguire l'intervento, attraverso angiografia quantitativa. La pervietà è stata definita in assenza di rivascolarizzazioni (target lesion revascularization – TLR) e ristenosi binaria. Gli endpoint secondari hanno incluso morte, rivascolarizzazioni ripetute, amputazione dell'arto, parametri angiografici vari, fratture dello *stent* misurati a 12 mesi.

I pazienti arruolati avevano una PAD infrapoplitea, sono stati esclusi i pazienti con stenosi distale significativa (>50%) che richiedevano rivascolarizzazione, oppure quei pazienti con trombi evidenti o trombolisati nelle ultime 72 ore.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1: il gruppo SES (*sirolimus-eluting stent*) ha ricevuto fino a 4 *stent* (lunghezza da 8 a 33 mm, diametro 2,5 3,0 e 3,5 mm) per vaso o fino a due *stent* per lesione in 2 vasi differenti, fino ad una lunghezza totale di 120 mm di *stent* impiantati. E' stato somministrato Acido Acetilsalicilico e una dose di carico di Clopidogrel (300 mg) o Ticlopidina (500 mg) prima della procedura. Eparina non frazionata è stata utilizzata durante tutta la procedura per mantenere il tempo di coagulazione superiore a 250 s.

200 pazienti sono stati arruolati fra marzo 2008 e gennaio 2010 e randomizzati per ricevere SES (n=99, 113 lesioni vascolari) o PTA (n=101, 115 lesioni vascolari). Il follow-up a 12 mesi è stato raggiunto per 154 pazienti su 200 (77%): 23 su 200 sono morti (11,5%), 7 su 200 si sono ritirati (3,5%), e 16 su 200 (8%) sono andati perduti al follow-up. Le lesioni trattate avevano un alto grado di complessità, il diametro medio del vaso è stato di 2,6 mm, la lunghezza media della lesione 26,9 mm e 81,3% di pazienti con *stent* avevano avuto almeno una occlusione totale; lesioni altamente calcificate erano presenti nel 15% dei pazienti. 8 pazienti sono passati dal braccio PTA al braccio *stent*.

L'endpoint primario ha portato a una percentuale di 22,4% di ristenosi del braccio SES e 41,9% nel braccio PTA (p=0.019). La differenza è stata ancora più significativa nella popolazione diabetica (n=98) con percentuali di 17,6% di ristenosi per SES e 53,2% di ristenosi per PTA (p<0.001).

La pervietà vasale (assenza di stenosi superiore al 50% del diametro del vaso) è stata maggiore nel gruppo SES vs PTA (75% vs. 57,1%, p=0.025). Endpoint secondari come morte, TLR, amputazione dell'arto sono stati numericamente più bassi nel braccio SES rispetto al braccio PTA.

Lo studio presenta delle limitazioni perché la lunghezza totale media delle lesioni è stata di 27 ± 21 mm, quindi questo risultato non può applicarsi direttamente a lesioni vascolari più lunghe. Inoltre, ci sono stati parecchi abbandoni, che potrebbero introdurre *bias* nello studio.

Lo studio Achilles ha quindi confermato la fattibilità tecnica dell'utilizzo degli *stent* in sede poplitea con un tasso di successo molto più alto rispetto all'angioplastica percutanea. Sebbene lo studio presenti due popolazioni con molte patologie concomitanti che potrebbero confondere l'analisi dei parametri clinici, gli outcome di sicurezza generalmente favoriscono il braccio SES includendo anche il parametro clinico della TLR, la rivascolarizzazione della lesione target.

**Parole chiave:** Angioplastica, *stent* a rilascio di farmaco, dispositivi medici.

#### Riferimento bibliografico:

Scheinert D. et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting *stent* in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2290–5.

**Impianto di *stent* rivestiti da politetrafluoroetilene espanso legato ad eparina nel trattamento dell'arteriopatia femoro-poplitea: i risultati a un anno dello studio VIPER (*Viabahn Endoprosthesis with Heparin Bioactive Surface in the Treatment of Superficial Femoral Artery Obstructive Disease*)**

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

L'arteriopatia periferica è un problema diffuso soprattutto nella popolazione anziana e colpisce il 15-20% dei soggetti al di sopra dei 75 anni di età. Per lesioni di dimensioni modeste (5-11 cm), studi recenti hanno dimostrato un miglioramento degli *outcome* clinici e della pervietà dei vasi con *stent* nudi a base di nitinol (lega di nickel e titanio; BNS) rispetto all'angioplastica percutanea transluminale (PTA). Al contrario, per lesioni superiori a 15 cm, la procedura endovascolare è limitata dall'alto tasso di restenosi; tuttavia, i risultati ottenuti con l'impianto di BNS rivestiti da politetrafluoroetilene (ePTFE) suggeriscono che questi dispositivi rappresentano una terapia efficace nel trattamento delle arteriopatie femoro-poplitee (FPA) estese e a carattere occlusivo. Nel 2007, la FDA ha approvato la commercializzazione di una nuova generazione di BNS, rivestiti con ePTFE legato ad eparina (*Viabahn Endoprosthesis with Heparin Bioactive Surface*; W.L. Gore & Associates), i cui siti attivi legano trombina e antitrombina conservando l'attività anticoagulante per tre mesi.

Scopo del lavoro è stata la valutazione dei risultati ad un anno dall'inizio di VIPER, uno studio prospettico, multicentrico, a singolo braccio, volto a investigare l'impiego di questo nuovo *stent* nel trattamento della FPA occlusiva, caratterizzata da lesioni estese e a identificare i fattori di rischio associati alla perdita di pervietà dei vasi.

Lo studio, condotto tra ottobre 2007 e aprile 2010, ha coinvolto 11 centri arruolando 113 pazienti (un totale di 119 arti inferiori; 69 uomini; età media di 67 anni) che presentavano FPA occlusiva con lesioni di dimensioni da moderate a estese (>5 cm) e claudicatio intermittente o ischemia. Gli arti sono stati sottoposti a impianto di BNS rivestito da ePTFE legato ad eparina: 88 con valori pari a 3-5 secondo la classificazione di Rutherford e 72 presentavano lesioni di tipo C e D secondo l'Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). Il followup dei pazienti è stato effettuato a 1, 6 e 12 mesi dall'impianto del dispositivo con determinazione della classificazione di Rutherford e dell'indice pressorio caviglia-braccio (ABI), mentre l'esecuzione dell'eco-color doppler ha permesso di valutare la pervietà dell'arteria femorale superficiale (SFA).

L'endpoint primario era rappresentato dall'efficacia della terapia, definita dal tasso di pervietà primaria a 12 mesi, dalla procedura e dalla sicurezza, intesa come la manifestazione di eventi avversi maggiori correlati al dispositivo entro 30 giorni dall'impianto. Gli endpoint secondari includevano il tasso di pervietà secondaria a 12 mesi e il verificarsi di eventi avversi maggiori nel corso del primo anno dal trattamento. La pervietà primaria era definita dall'assenza di restenosi o di occlusione nel segmento di SFA trattato mentre quella secondaria dalla pervietà del segmento trattato a seguito di un intervento di ripristino del flusso dopo occlusione completa del vaso.

A 12 mesi, la classificazione di Rutherford e l'ABI erano significativamente migliorati, raggiungendo, rispettivamente valori pari a 2,4 e  $0,9 \pm 0,19$  ( $P < 0,0001$ ). Il tasso di pervietà primaria e secondaria è risultato, rispettivamente, pari al 73% e 92%. Sulla base delle valutazioni degli angiogrammi, molti pazienti avevano ricevuto dispositivi di dimensioni fuori misura (<20% o >20% rispetto al lume vasale prossimale o distale) rispetto a quelle indicate sulle istruzioni d'uso. La pervietà primaria a un anno dall'impianto di *stent* di diametro fuori misura è risultata pari all'88% e al 70% rispettivamente per diametri fuori misura <20% e >20% rispetto alle dimensioni del vaso a livello del sito di ancoraggio prossimale dello *stent*. La pervietà primaria non è stata influenzata in modo significativo dal diametro (5 vs 6 vs 7 cm) del dispositivo, dall'estensione della lesione ( $\leq 20$  cm vs  $> 20$  cm), dalla classificazione TASCII, dal numero di vasi pervi e dalla patologia diabetica, ma è apparsa associata all'età del paziente. Il tasso di eventi avversi maggiori correlati al dispositivo sono stati pari allo 0,8% a 30 giorni dalla procedura di impianto.

In conclusione, lo studio VIPER ad un anno dall'inizio dimostra che l'uso di BNS rivestito di ePTFE, legato ad eparina, nel trattamento di lesioni da moderate a estese di FPA occlusiva, determina un effetto clinico favorevole e il raggiungimento di una buona pervietà vasale. La pervietà vasale risulta significativamente migliore quando vengono seguite le istruzioni d'uso relative al diametro dello stent in riferimento alle dimensioni del vaso ed una scelta corretta è essenziale per il raggiungimento di risultati clinici migliori, come una ripresa della pervietà vasale pari al 15-20% in un anno.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da W.L. Gore & Associates, Flagstaff, Arizona.

**Parole chiave:** stent nudo a base di nitinol, politetrafluoroetilene legato ad eparina, arteriopatia femoropoplitea.

#### Riferimento bibliografico

R.R. Saxon et al. Heparin-bonded, Expanded Polytetrafluoroethylene-lined Stent Graft in the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease: 1-Year Results of the VIPER (Viabahn Endoprosthesis with Heparin Bioactive Surface in the Treatment of Superficial Femoral Artery Obstructive Disease) Trial. J Vasc Interv Radiol. 2013;24:165-3.

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

[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	
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 Anna Bin (Università di Padova) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università degli Studi di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)



### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

### DISCLAIMER – 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 ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/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.