



Newsletter numero 135 del 01.12.2013

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

- Terapia combinata con inibitori dell'angiotensina per il trattamento della nefropatia diabetica: studio VA-NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes study)
- Associazione tra vaccino anti-influenzale e outcome cardiovascolari in pazienti ad alto rischio
- Influenza della valutazione geriatrica multidimensionale sulla terapia farmacologica in pazienti anziani
- Duloxetina e pregabalin: monoterapia a dosi elevate o loro combinazione? Lo studio "COMBO-DN": uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli in pazienti diabetici con dolore neuropatico periferico
- Nuovi anticoagulanti orali e rischio di emorragia intracranica: una metanalisi con metodo tradizionale e bayesiano e comparazione tra trattamenti misti di studi clinici randomizzati sull'uso dei nuovi anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale
- Trattamento della perdita ossea nei pazienti osteopenici affetti dal morbo di Crohn: uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato con risedronato o placebo associato ad integratore di calcio e vitamina D
- Tivozanib versus sorafenib come terapia mirata di prima linea in pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico: risultati di uno studio clinico randomizzato di superiorità di fase III
- Analisi della cost-utility del deferiprone per il trattamento dei pazienti con  $\alpha$ -talassemia e accumulo di ferro cronico

### - Dispositivi Medici in Evidenza -

- Influenza dei dispositivi di rilascio sull'efficacia dell'inalazione del fluticasone propionato: uno studio comparativo in pazienti con asma stabile
- Ricostruzione del legamento crociato anteriore con sistema di fissazione femorale a sospensione corticale
- Registri per dispositivi medici impiantabili in Europa

**Terapia combinata con inibitori dell'angiotensina per il trattamento della nefropatia diabetica: studio VA-NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes study)**  
A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

La nefropatia diabetica è la principale causa di nefropatia allo stadio terminale (ESRD, End Stage Renal Disease) negli Stati Uniti. Gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAAS) riducono la progressione della nefropatia proteinurica in pazienti con diabete e il grado di riduzione della proteinuria correla con una riduzione lenta della velocità di filtrazione glomerulare (GFR, Glomerular Filtration Rate). È stato ipotizzato che una terapia combinata con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE, Angiotensin Converting Enzyme) e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB, Angiotensin II Receptor Blockers) possa determinare una maggiore riduzione della proteinuria rispetto alla monoterapia. Tuttavia, gli studi effettuati hanno evidenziato che la sicurezza e gli effetti di un trattamento combinato con ACE inibitori e ARB sulla riduzione del rischio di ESRD sono ancora poco conosciuti.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare la sicurezza e l'efficacia di una terapia combinata con ACE inibitori e ARB, in confronto alla monoterapia con ARB sul rallentamento della progressione della nefropatia diabetica proteinurica.

Questo è uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato. Il disegno dello studio prevede una terapia combinata di losartan (ARB) e lisinopril (ACE inibitore) in confronto a un trattamento con losartan in monoterapia. Lo studio è stato condotto in 32 centri del Department of Veterans Affairs (VA). I pazienti erano eleggibili per lo studio se erano affetti da diabete di tipo 2, con un GFR stimato (eGFR) da 30,0 a 89,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (calcolato con la formula MDRD\*), con un rapporto albuminuria/creatininuria (mg/g) di almeno 300. Sono stati esclusi i pazienti con altra nefropatia (non diabetica), livelli sierici di potassio >5,5 mmol/l, in trattamento con sodio polistirene sulfonato e con impossibilità a interrompere l'assunzione dei farmaci già in uso. È stato previsto un incremento della dose a 100 mg/die per i pazienti in trattamento con 50 mg di losartan, se i livelli di potassio rimanevano <5,5 mmol/l e i livelli di creatinina non salivano oltre il 30% durante l'arruolamento. Dopo aver assunto 100 mg di losartan per 30 giorni, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere lisinopril o placebo, con stratificazione per la eGFR (<60 o ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), proteinuria (rapporto albumina/creatinina 1000 o >1000 o rapporto proteine/creatinina 1,5 o >1,5), e uso o non uso di terapia combinata con ACE inibitori e ARB. La dose di lisinopril o placebo è stata aumentata ogni 2 settimane, da 10 mg a 20 mg a 40 mg al giorno, controllando i livelli di potassio e creatinina ogni 10-14 giorni.

L'endpoint primario è stato il primo verificarsi di: declino della eGFR (decremento assoluto ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se eGFR ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alla randomizzazione o un decremento relativo 50%), di un eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD (inizio della dialisi o eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); decesso. L'endpoint secondario è stato il primo verificarsi di: declino dell'eGFR o dell'ESRD. Endpoint terziari hanno compreso gli eventi cardiovascolari, la tendenza dei cambiamenti della eGFR e dell'albuminuria ad 1 anno. Gli outcome di sicurezza sono stati: mortalità per tutte le cause, eventi avversi seri (EAS), iperkaliemia (potassiemia >6 mmol/l), danno renale acuto.

Tra luglio 2008 e settembre 2012 sono stati valutati 4346 pazienti, (1648 arruolati e 1448 randomizzati, 724 in ciascun gruppo). In totale, 182 pazienti randomizzati sono deceduti o hanno avuto una progressione a ESRD (60 pazienti nel gruppo in monoterapia e 63 nel gruppo terapia combinata), e 143 sono usciti dallo studio prima del termine. Le caratteristiche al basale dei pazienti erano simili nei 2 gruppi; il rapporto albuminuria/creatininuria era 874; 662 pazienti (366 nel gruppo in monoterapia e 326 nel gruppo in terapia combinata) avevano un rapporto albuminuria/creatininuria 1000. Pochi pazienti nel gruppo in terapia combinata rispetto al gruppo in monoterapia, sono riusciti a raggiungere la dose target di lisinopril o placebo (589 vs 629); 89,6% dei pazienti del gruppo in terapia combinata e il 93,4% dei pazienti del gruppo in monoterapia ha assunto almeno 10 mg di lisinopril o placebo al giorno alla fine del periodo di aggiustamento della dose. Al termine dello studio, 83,9% dei pazienti del gruppo in monoterapia e il 79,3% dei pazienti nel gruppo in terapia combinata hanno

assunto 10 mg/die di lisinopril o placebo. Il controllo pressorio era simile nei 2 gruppi; dopo gli aggiustamenti del dosaggio di lisinopril o del placebo, il gruppo in terapia combinata ha dimostrato un abbassamento della pressione arteriosa (PA) rispetto al gruppo in monoterapia. I cambiamenti della eGFR dalla randomizzazione a 3 mesi sono risultati simili nei 2 gruppi (da  $55 \pm 18$  a  $53 \pm 18$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nel gruppo in terapia combinata e da  $57 \pm 19$  a  $54 \pm 19$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nel gruppo in monoterapia).

Ad ottobre 2012, la commissione per il monitoraggio dei dati e della sicurezza ha raccomandato l'interruzione del trattamento in studio a causa dell'incremento di EAs, di iperkaliemia e di danno renale acuto nel gruppo in terapia combinata rispetto al gruppo in monoterapia. Sono stati rilevati 152 eventi dell'endpoint primari nel gruppo in monoterapia (21%) e 132 nel gruppo in terapia combinata (18,2%). Il tasso per tutti gli eventi è stato di 10,8 eventi per 100 persone/anno di follow-up nel gruppo in monoterapia e 9,5 eventi per 100 persone/anno di follow-up nel gruppo in terapia combinata. Nel gruppo in monoterapia, 78 pazienti hanno avuto un cambiamento della eGFR (31 con una riduzione  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 47 con una riduzione  $\geq 50\%$ ), 23 hanno raggiunto l'ESRD e 51 sono deceduti; nel gruppo in terapia combinata, 59 pazienti hanno avuto un cambiamento della eGFR (23 pazienti con una riduzione  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 36 pazienti con una riduzione  $\geq 50\%$ ), 18 hanno raggiunto l'ESRD e 55 sono deceduti. Si sono verificati 101 eventi degli endpoint secondari nel gruppo in monoterapia (14%) e 77 eventi nel gruppo in terapia combinata (10,6%). Il tasso per tutti gli eventi è stato di 7,2 eventi per 100 persone/anno di follow-up nel gruppo in monoterapia e 5,5 eventi per 100 persone/anno di follow-up nel gruppo in terapia combinata. Non è stata rilevata una differenza significativa tra i gruppi in termini di mortalità o frequenza di ESRD. Non è stata rilevata una differenza significativa nel tasso di eventi cardiovascolari tra i 2 gruppi; il numero di pazienti con infarto del miocardio era più alto e il numero di pazienti con insufficienza cardiaca congestizia era più basso nel gruppo in terapia combinata rispetto al gruppo in monoterapia, ma la differenza non è stata significativa. La eGFR si è ridotto in entrambi i gruppi:  $-2,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/anno nel gruppo in terapia combinata e  $-2,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/anno nel gruppo in monoterapia. Non è stata riscontrata una differenza significativa in termini di effetto del trattamento sulla riduzione del eGFR ( $p=0,17$ ). Durante il periodo di aggiustamento della dose di losartan, il rapporto albuminuria/creatininuria è sceso da 959 a 807 ( $p=0,001$ ). Si è verificata una riduzione dalla randomizzazione ad 1 anno, maggiore nel gruppo in terapia combinata (da 786 a 517) rispetto al gruppo in monoterapia (da 829 a 701) ( $p=0,001$ ). Si sono verificati EAS in un numero maggiore di pazienti nel gruppo in terapia combinata; il tasso di EAS è stato di 98 eventi/100 persone/anno nel gruppo in terapia combinata vs 82 eventi /100 persone/anno nel gruppo in monoterapia. Il danno renale acuto è stata la ragione principale dell'alto tasso di EAS nel gruppo in terapia combinata, con 190 eventi in 130 pazienti (12,2 eventi/100 persone/anno) rispetto al gruppo in monoterapia con 150 eventi in 80 pazienti (6,7 eventi/100 persone/anno); hazard ratio di 1,7 (IC 95%: 1,3-2,2;  $p<0,001$ ) per il gruppo in terapia combinata. Il tasso di iperkaliemia è risultato più del doppio nel gruppo in terapia combinata rispetto al gruppo in monoterapia. Dopo la randomizzazione, si sono verificati un totale di 139 eventi in 104 pazienti [98 eventi nel gruppo in terapia combinata (6,3 eventi/100 persone/anno), e 41 eventi nel gruppo in monoterapia (2,6 eventi/100 persone/anno)], con un HR pari a 2,8 (IC 95%: 1,8-4,3;  $p<0,001$ ) per il gruppo in terapia combinata.

In questo studio è stato evidenziato che la terapia combinata è associata ad un incremento del rischio di EAS quali danno renale acuto e iperkaliemia, rispetto alla monoterapia. Non sono stati, inoltre, evidenziati benefici significativi in relazione agli endpoint primari, alla mortalità o alle patologie cardiovascolari, tuttavia poiché lo studio è stato interrotto precocemente, possibili benefici non si possono escludere e andrebbero indagati su larga scala.

I risultati di questo studio dimostrano che una terapia combinata con ACE inibitori e ARB, in pazienti con nefropatia diabetica proteinurica è associata ad un incremento del rischio di eventi avversi e non fornisce benefici addizionali rispetto alla monoterapia.

Tra gli agenti utilizzati, gli inibitori del RAAS sono diventati farmaci di prima scelta nei pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare e renale, in quanto hanno dimostrato effetti protettivi agendo su molteplici marker specifici quali la PA e l'albuminuria. In molti pazienti né il trattamento con ACE inibitori né con ARB blocca in maniera completa il RAAS; questa

osservazione ha suggerito la possibilità che siano necessari più blocchi del RAAS per ottenere una protezione d'organo. Studi clinici hanno indagato diverse associazioni terapeutiche di farmaci bloccanti il RAAS ma i risultati sono stati contrastanti. Ad esempio, lo studio ONTAREG (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in cui è stata valutata l'associazione di un ACE inibitore e un ARB e lo studio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) in cui è stata valutata l'associazione di un ACE inibitore o un ARB con aliskiren, inibitore diretto della renina, hanno fallito nel dimostrare una protezione cardiovascolare o renale. Anche nello studio VA-NEPHRON-D, gli autori hanno dimostrato che in soggetti con diabete tipo 2, con microalbuminuria e un eGFR tra 30,0 e 89,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> che hanno ricevuto un trattamento combinato (ACE inibitore+ARB), non sono stati osservati effetti significativi sugli outcome renali. Questo rappresenta un ulteriore studio che non solo dimostra che la terapia combinata non riduce il rischio cardiovascolare e renale ma suggerisce che questa può comportare un aumento del rischio in termini di sicurezza; gli studi ALTITUDE e VA-NEPHRON-D sono stati, infatti, interrotti precocemente per l'insorgenza di EAS. Questi risultati suggeriscono, inoltre, che il miglioramento di marker surrogati (PA e albuminuria) non possono essere traslati in una riduzione del rischio globale a causa del verificarsi di AE quali l'iperkaliemia e l'insufficienza renale. I risultati dello studio VA-NEPHRON-D aggiungono dati che possono mettere in chiaro che il doppio blocco del RAAS in pazienti diabetici possa non essere raccomandato anche se va sottolineato che gli aggiustamenti della dose di bloccanti il RAAS sono stati effettuati sulla base dei valori di potassiemia e del grado di insufficienza renale. È necessario trovare il modo di progettare studi che siano in grado di fornire un giusto bilancio tra efficacia e sicurezza. Attualmente, con i dati a disposizione un trattamento combinato con bloccanti del RAAS potrebbe essere valutato solo se sarà possibile dimostrare una protezione renale e cardiovascolare in un gruppo definito di pazienti in cui la riduzione della PA e dell'albuminuria siano raggiunte senza l'incremento dei livelli di potassiemia o l'insorgenza di altri EA.

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Parole chiave: ACE-inibitori/ARB, RAAS, nefropatia diabetica, studio VA-NEPHRON-D.

Riferimenti bibliografici: Fried LF et Al. Combined Angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy.

N Engl J Med. 2013 Nov 14;369(20):1892-903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154. Epub 2013 Nov 9.

de Zeeuw D. The end of dual therapy with renin-angiotensin-aldosterone system blockade? N Engl J Med. 2013 Nov 14;369(20):1960-2. doi: 10.1056/NEJMe1312286. Epub 2013 Nov 9.

#### Note

\*Formula MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases): è un algoritmo molto utilizzato per il calcolo di e-GFR. Essa viene applicata con due diversi coefficienti a seconda della metodica con cui è stato effettuato il dosaggio della creatinina. Il e-GFR ottenuto è una stima del GFR reale, già normalizzato per la superficie corporea.

### Associazione tra vaccino anti-influenzale e outcome cardiovascolari in pazienti ad alto rischio

A cura della Dott.ssa Martina Fragni

Tra i fattori di rischio cardiovascolari non tradizionali viene inclusa anche l'infezione delle alte vie respiratorie, in particolare di origine influenzale o simil-influenza, che si pensa essere associata ad eventi aterotrombotici fatali e non fatali. Studi precedenti suggeriscono che malattie influenzali stagionali potrebbero causare eventi vascolari trombotici acuti in pazienti con cardiopatia coronarica (Coronary Artery Disease, CAD) e malattie cerebrovascolari. Pochi trial clinici randomizzati (Randomized Clinical Trials, RCT) hanno valutato se la vaccinazione anti-influenzale possa ridurre il rischio cardiovascolare. Sulla base di studi osservazionali, le linee guida mediche raccomandano la vaccinazione ai pazienti con alto rischio cardiovascolare, per proteggersi dalle complicanze dell'infezione da virus influenzali.

Obiettivo dello studio è valutare se la vaccinazione anti-influenzale è associata alla prevenzione di eventi cardiovascolari.

È stata condotta una revisione sistematica e metanalisi di studi clinici randomizzati. I trial sono stati selezionati, da due investigatori indipendenti, mediante motori di ricerca, MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library. L'outcome primario dello studio è composito e rappresentato da eventi avversi cardiovascolari (es. morte cardiovascolare o ricovero ospedaliero per infarto miocardico, angina instabile, ictus, insufficienza cardiaca o rivascolarizzazione coronarica urgente). Gli outcome secondari sono: mortalità cardiovascolare e altri eventi cardiovascolari, entro 12 mesi di follow-up. Sono stati valutati tutti i trial randomizzati che hanno considerato il confronto tra vaccini anti-influenzali sperimentali o approvati verso placebo (controllo) o una strategia di vaccinazione standard verso una più intensa; efficacia a breve termine (follow-up da 28 giorni a 1 anno) e un campione di almeno 50 pazienti. La strategia più intensa di vaccinazione comprendeva confronti tra dose standard di vaccino intramuscolo con vaccino a dose e a concentrazione più elevata, un richiamo di vaccino standard tra i poor sero-responders, vaccino virosomiale sperimentale con antigenicità più elevata o concomitante vaccino intranasale vs placebo. Erano considerati di qualità elevata gli studi con metodo di randomizzazione appropriato, in cieco e completamento del follow-up. L'analisi statistica è stata effettuata in accordo al principio intention-to-treat (ITT). Il rischio relativo (RR) e l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) sono stati misurati utilizzando il modello ad effetti casuali, che permette di confrontare la varianza dei risultati all'interno dei singoli studi e tra gli studi. La metanalisi primaria riguardava trial pubblicati che confrontavano vaccinazione vs placebo o controllo, stratificando i pazienti in sottogruppi in base alla presenza/assenza di sindrome coronarica acuta (Acute Coronary Syndrome, ACS), entro 1 anno dalla randomizzazione. Nell'analisi secondaria sono stati valutati RCT, pubblicati e non pubblicati, riguardanti vaccinazione sperimentale vs standard. Per valutare l'eterogeneità tra gli studi, sono stati comparati i risultati ottenuti con modelli ad effetti variabili, fissi e metodo di Yusuf-Peto\*. Sono stati valutati 2189 studi, ne sono stati presi in considerazione 71, dei quali 12 rispondevano ai criteri d'inclusione. I 6 RCT inclusi nella metanalisi primaria, vaccinazione vs placebo o controllo, comprendevano un totale di 6753 partecipanti (età media 67 anni; 51,3% donne; 36,2% con anamnesi positiva per eventi cardiaci) con un follow-up medio di 7,9 mesi. Tra questi pazienti, 1753 sono stati randomizzati a ricevere una vaccinazione standard intramuscolo, 1620 un vaccino intranasale attenuato, 1375 placebo intramuscolo, 1622 placebo intranasale e 365 nessun trattamento. Cinque studi erano stati precedentemente pubblicati, 1 non pubblicato. I rimanenti 6 trial comprendevano 16857 pazienti (età media 72 anni; 55,8% donne; 30,2% con anamnesi positiva per eventi cardiaci), tra questi, 6179 pazienti randomizzati a diverse strategie sperimentali e 10678 pazienti con vaccino anti-influenzale standard, per una durata media di 6,9 mesi. Tra i 12 trial, 5 erano stati eseguiti rispettando i criteri di elevata qualità, stabiliti dalla Cochrane Collaboration\*\*. Considerando i 5 trial pubblicati, vaccino vs placebo o controllo, il 2,9% dei 3238 pazienti vaccinati ha sviluppato eventi cardiovascolari avversi entro 1 anno di follow-up, rispetto al 4,7% dei 3231 pazienti trattati con placebo o controllo (RR 0,64; IC 95% 0,48-0,86;  $p=0,003$ ;  $I^2=28\%$ ). Questa associazione rappresentava una differenza di rischio assoluto del 1,74% (0,81%-2,67%;  $p=0,003$ ) o un NNT=58 (38-124) per prevenire un evento cardiovascolare avverso. Aggiungendo i dati dello studio non pubblicato, il risultato sostanzialmente non cambiava (2,9% vaccino vs 4,6% placebo o controllo; RR=0,64; 0,49-0,84;  $p=0,001$ ). Nell'analisi di un sottogruppo di 3 RCT di pazienti con CAD, è stata osservata un'associazione significativa ( $p=0,02$ ) tra vaccino anti-influenzale e rischio cardiovascolare, tra pazienti con e senza ACS recente. Il vaccino anti-influenzale era associato ad un rischio più basso di eventi cardiovascolari avversi in pazienti con ACS recente (10,25% vaccino vs 23,1% placebo o controllo; RR=0,45; 0,32-0,63;  $p<0,001$ ;  $I^2=0\%$ ) rispetto a pazienti con CAD stabile (6,95% vaccino vs 7,4% placebo o controllo; RR=0,94; 0,55-1,61;  $p=0,81$ ;  $I^2=0\%$ ). Tra i 789 pazienti con ACS recente, la differenza di rischio assoluto vaccino vs placebo o controllo era pari a 12,9% (7,75%-18%;  $p<0,001$ ) e NNT per prevenire un evento cardiovascolare era pari a 8 (6-13). I risultati ottenuti aggiungendo i dati dello studio non pubblicato erano simili ( $p=0,03$ ). Considerando i 5 trial vaccino vs placebo o controllo, 1,3% dei 3238 pazienti era deceduto per cause cardiovascolari, entro 1 anno dal vaccino, rispetto al 1,7% dei 3231 pazienti non vaccinati (RR=0,81; 0,36-1,83;  $p=0,61$ ;  $I^2=68\%$ ). L'analisi di un sottogruppo non dimostrava

nessuna interazione significativa con recente ACS (2,5% vaccino vs placebo o controllo; RR=0,34; 0,13-0,85) comparata a pazienti con CAD stabile (2,1% vaccino vs placebo o controllo; RR=0,90; 0,31-2,59; p=0,17). I risultati ottenuti erano simili aggiungendo anche i dati non pubblicati riguardanti morte cardiovascolare complessiva o ACS. Il numero di decessi per cause cardiovascolari, nei 6 trial vaccino vs placebo o controllo, erano simili (1,9% vaccino vs 2,1% placebo o controllo; RR=0,85; 0,45-1,61; p=0,62; I<sup>2</sup>=61%). Gli eventi cardiovascolari non fatali erano non frequenti e non universalmente registrati nei 6 trial, nessuno era statisticamente significativo. Lo 0,39% dei 10678 pazienti trattati con una vaccinazione più potente, aveva sviluppato un evento cardiovascolare avverso, rispetto allo 0,60% dei 6179 pazienti vaccinati con protocollo standard (RR=0,72; 0,42-1,13; p=0,16; I<sup>2</sup>=0%). Non è stata riscontrata nessuna eterogeneità significativa per endpoint primari e secondari.

In conclusione, da questa metanalisi, emerge un'associazione positiva tra la somministrazione di vaccino anti-influenzale e un minor rischio di eventi cardiovascolari avversi, soprattutto in pazienti ad alto rischio, con malattia coronarica attiva.

Gli stessi autori ammettono l'esistenza di alcuni limiti: numero di eventi cardiovascolari relativamente basso e diverso in relazione al disegno dello studio; outcome primario, popolazioni di pazienti e outcome individuali di potenza limitata. I punti di forza di questa analisi comprendono il lavoro eseguito per identificare e rivedere tutti gli RCT presenti nei database, limitando così il rischio di bias da studi non randomizzati. Si ritiene necessario uno studio multicentrico di grandi dimensioni, per confermare questi risultati e per valutare endpoint individuali.

Nell'editoriale di accompagnamento viene sottolineato il fatto che i risultati di questa metanalisi suggeriscono un'associazione tra vaccino anti-influenzale e rischio di eventi avversi cardiovascolari, ma sono limitati alla qualità dei trial considerati e, inoltre, non spiegano il meccanismo di questo effetto apparente. I RCT non sono adeguati per individuare gli effetti meno comuni, ma più gravi dell'influenza; essi si basano su endpoint confermati in laboratorio che potrebbero sottostimare l'assoluta riduzione di malattia attribuibile al vaccino. Sono in corso attività di ricerca e sviluppo per migliorare l'immunogenicità dei vaccini, utilizzando adiuvanti e regioni più conservate del virus. Prima che questi nuovi vaccini siano resi disponibili, potrebbero passare anni, nel frattempo gli operatori sanitari dovrebbe raccomandare la vaccinazione alla popolazione.

#### Parole chiave

Vaccino anti-influenzale, eventi cardiovascolari, metanalisi

#### Bibliografia

Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013 Oct 23;310(16):1711-20.  
Neuzil KM. Influenza vaccination in 2013-2014: achieving 100% participation. *JAMA*. 2013 Oct 23;310(16):1681-2.

#### Note

\* Il metodo di Yusuf-Peto permette di eseguire metanalisi di dati in tabelle 2X2, calcolando il logaritmo degli Odd Ratios (OR) ottenuti da modelli ad effetti fissi; viene utilizzato quando le dimensioni dei gruppi all'interno dei singoli studi sono simili e l'effetto analizzato è di piccola entità.

\*\* I criteri di elevata qualità stabili dalla Cochrane Collaboration sono: quesito clinico rilevante e ben definito, strategia di ricerca esaustiva e replicabile, criteri di inclusione, trasparenza nella valutazione della qualità degli studi e trattamento dei risultati.

## Influenza della valutazione geriatrica multidimensionale sulla terapia farmacologica in pazienti anziani

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

La valutazione geriatrica multidimensionale (comprehensive geriatric assessment, CGA) dei pazienti ospedalizzati implica l'ottimizzazione del trattamento medico e il miglioramento dell'accuratezza diagnostica, con lo scopo di pianificare in modo coordinato e integrato la terapia farmacologica e il follow-up a lungo termine. Considerato che il regime terapeutico dei pazienti anziani è ampiamente modificato durante il ricovero, risulta essenziale un buon coordinamento tra l'ospedale e il medico di medicina generale (MMG), principale responsabile dell'assistenza sanitaria sul territorio. Numerosi studi hanno riportato problemi di coordinamento che interessavano fino a un terzo dei pazienti geriatrici, principalmente a causa di un'insufficiente comunicazione. Pochi studi hanno analizzato la continuità della terapia farmacologica di questi pazienti dal MMG all'ospedale e viceversa.

L'obiettivo dello studio è descrivere i cambiamenti nella terapia farmacologica dei pazienti durante il ricovero in un reparto geriatrico e l'accettazione di questi cambiamenti da parte del medico di medicina generale dopo la dimissione.

Lo studio osservazionale longitudinale ha seguito il trattamento farmacologico di pazienti anziani ricoverati >2 giorni presso il Dipartimento di Geriatria dell'Odense University Hospital, in Danimarca, tra aprile 2008 e marzo 2011, associando un database delle prescrizioni dei MMG (Odense University Pharmacoepidemiological Database, OPED) a database farmacoepidemiologici ospedalieri (Funen County Patient Administrative System e Odense University Hospital Pharmacoepidemiological database, OUHPED). I farmaci erano registrati secondo il sistema di classificazione ATC. Sono stati esaminati pazienti 65 anni, escludendo quelli che entro 4 mesi dalla dimissione erano stati nuovamente ricoverati o erano deceduti e quelli seguiti precedentemente negli ambulatori della divisione di geriatria. Le prescrizioni registrate in OPED in una finestra osservazionale di 120 giorni precedenti e seguenti l'ospedalizzazione sono state utilizzate come surrogato dei relativi regimi terapeutici. Il regime terapeutico di ogni paziente è stato confrontato in tre momenti: prima, durante e dopo la degenza, valutando: trattamento farmacologico, co-morbilità, stato funzionale e follow-up ambulatoriale. Non sono stati valutati i cambiamenti della dose. Sono stati esclusi dall'analisi: i farmaci senza obbligo di prescrizione e quelli non rimborsati, come le benzodiazepine ed i farmaci ipnotici, che non erano registrati in OPED; antibiotici e citostatici, in quanto non è previsto il loro utilizzo a lungo termine; farmaci dermatologici e per applicazione locale oculare o otologica, perché spesso i dati in OUHPED erano contraddittori. La proporzione di cambiamenti dei farmaci è stata descritta in accordo a età, sesso, politerapia, patologie croniche selezionate, comorbilità secondo il Charlson's index\*, livello funzionale valutato con il Barthel-100 Index\*\* (BI) all'ammissione e follow-up nei pazienti ambulatoriali.

Sono stati valutati 1550 pazienti (66,5% donne) di età media  $82,6 \pm 7,8$  anni con una durata media della degenza di  $8,6 \pm 6,7$  giorni. I pazienti assumevano in media  $8,2 \pm 3,9$  farmaci prima dell'ospedalizzazione. Durante il ricovero, in media, per paziente, sono stati cambiati o interrotti 0,9 farmaci (IC 95%: 0,8-0,9) e ne sono stati prescritti 1,7 di nuovi (1,6-1,8). Ai pazienti che assumevano <4 farmaci, tendenzialmente ne sono stati prescritti di più rispetto a quelli che ne assumevano >7 (2,2 [1,9-2,4] vs 1,5 [1,4-1,6], rispettivamente). Dopo la dimissione, il 63,9% (61,0-66,8) delle modifiche alla terapia (cambiamenti o interruzioni) sono state accettate dal MMG, più nei pazienti con uno scarso livello funzionale (BI 1-25) che in quelli con un buon livello funzionale (BI 75-100, 71,4% [65,3-77,5] vs 53,9% [45,7-62,2]). Non c'erano altre differenze significative tra i vari gruppi di pazienti. Delle nuove terapie farmacologiche iniziate durante il ricovero, il 42,7% (40,4-45,1) sono state proseguite dopo la dimissione. L'accettazione era più scarsa per i pazienti che utilizzavano >7 farmaci che <4 (39,1% [36,1-42,1] vs 51,6% [46,6-56,7]) e per quelli non seguiti in ambulatori geriatrici rispetto ai pazienti seguiti (40,2% [37,4-42,9]) vs 48,6% [44,3-52,9]. I farmaci più utilizzati erano: antiaggreganti piastrinici (n=783), oppioidi (n=628), paracetamolo (n=794) e ACE-inibitori/antagonisti del recettore dell'angiotensina II (n=597). Durante la degenza, i medici ospedalieri hanno interrotto il 68,1% dei FANS, il 40,9% dei farmaci adrenergici per uso sistemico, il 32,0% degli ormoni sessuali, il 32,7% degli ACE-inibitori/antagonisti del recettore

dell'angiotensina II e il 30,9% dei diuretici tiazidici. Inoltre, l'11,0% degli oppioidi e il 16% degli antiacidi sono stati cambiati con un altro farmaco della stessa classe (in quest'ultimo caso, principalmente un inibitore di pompa protonica con un altro). I farmaci che i medici ospedalieri hanno prescritto ex-novo più frequentemente erano antiacidi (312 volte), oppioidi (294), paracetamolo (345), antipsicotici (155), diuretici dell'ansa (176) e antiaggreganti piastrinici (157). I farmaci interrotti durante il ricovero, potevano poi essere nuovamente prescritti dopo la dimissione. L'interruzione durante il ricovero è stata così dopo la dimissione solo per 37,5% dei farmaci antigotta, 48,7% degli ACE-inibitori, 50,0% degli agenti sistemici per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Quindi, tra metà e i due terzi dei suddetti farmaci sono stati ri-prescritti dopo la dimissione. Per alcuni, iniziati presumibilmente per trattamenti a breve termine durante il ricovero, la prescrizione dopo la dimissione è stata bassa: insulina (12,5%), FANS (19,1%) e antipsicotici (18,1%). Tuttavia, anche gli antiepilettici e i farmaci per le patologie ostruttive delle vie aeree, tipicamente prescritti per trattamenti a lungo termine, sono stati continuati dopo dimissione solo nel 37,5%, 33,6% (adrenergici inalatori per BPCO) e 38,5% (altri farmaci inalatori per BPCO) dei casi.

L'ottimizzazione del trattamento dei pazienti è uno dei cardini della CGA. Molti studi hanno descritto i problemi correlati al trattamento farmacologico degli anziani, per cui una revisione più aggressiva della terapia sembra appropriata. Tuttavia, questi pazienti sono ricoverati per un tempo limitato, il che non permette una valutazione esaustiva. Una spiegazione al fatto che molti cambiamenti non siano stati accettati dai MMG è che questi ultimi non concordavano con le scelte fatte dai medici ospedalieri o non hanno semplicemente preso in considerazione le informazioni inviate loro dall'ospedale. Anche la scarsa compliance del paziente può aver influito. Le modifiche farmacologiche osservate rispondono alle linee guida della buona pratica clinica. Come è stato dimostrato, l'ottimizzazione della terapia non prevede solo l'interruzione di terapie farmacologiche, ma anche la loro nuova prescrizione. Questo è uno dei pochi studi che descrive i cambiamenti del regime terapeutico durante il ricovero in un reparto di geriatria, misurandone la dinamica e il follow-up nell'assistenza sanitaria da parte del medico di medicina generale.

Durante l'ospedalizzazione una proporzione relativamente piccola di farmaci è stata cambiata o interrotta ed è aumentato il numero medio dei farmaci prescritti. Due terzi dei cambiamenti e meno della metà dei nuovi farmaci prescritti sono stati accettati dal MMG dopo la dimissione.

Parole chiave: valutazione geriatrica multidimensionale, farmacoutilizzazione, studio osservazionale longitudinale.

Conflitti di interesse: due autori sono consulenti e/o hanno ricevuto compensi da Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Larsen MD, Rosholm JU, Hallas J. The influence of comprehensive geriatric assessment on drug therapy in elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol*. DOI 10.1007/s00228-013-1601-x, Published online: Nov 6, 2013

Note:

\* Il Charlson's index è una metodica semplice e affidabile per misurare le comorbidità, che produce valori ben correlati con i dati di mortalità, morbilità e consumo di risorse sanitarie. L'indice è costruito in base alla presenza nel singolo paziente di 19 patologie traccianti, ciascuna delle quali contribuisce allo score con un punteggio tra 1 e 6; la somma dei punteggi da malattie coesistenti viene poi ponderata per l'età. Lo score "grezzo" varia da 0 a 37, mentre il Charlson age adjusted Index è compreso tra 0 a 43, con eccellente validità predittiva per un gran numero di outcome clinici in ambito oncologico, geriatrico e internistico. Nonostante l'ampiezza del range, uno score > 5 è in genere espressione di importante impegno clinico.

\*\* Il Barthel 100-Index è una scala ordinale con punteggio totale da 0 (completamente dipendente) a 100 (completamente indipendente) costituita da 10 voci che valutano la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana e la mobilità del paziente: alimentazione, lavarsi, igiene personale, vestirsi, continenza urinaria e fecale, trasferimenti sedia/letto, trasferimento da/verso i servizi igienici, deambulazione, salire/scendere le scale.

**Duloxetina e pregabalin: monoterapia a dosi elevate o loro combinazione? Lo studio "COMBO-DN": uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli in pazienti diabetici con dolore neuropatico periferico**  
A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Il 16%-26% dei soggetti diabetici sviluppa dolore neuropatico periferico, che provoca un dolore degli arti inferiori incessante moderato-grave nella maggior parte dei malati e ha un notevole impatto negativo sul sonno, sul tone dell'umore, sulla funzionalità e sulla qualità della vita. La gestione clinica del dolore neuropatico diabetico periferico è impegnativa, e la risposta ai trattamenti esistenti è spesso inadeguata. Alcuni antidepressivi triciclici, duloxetina, venlafaxina, pregabalin e gabapentina sono stati raccomandati per l'uso di prima linea nella neuropatia diabetica dolorosa, mentre per alcuni farmaci anticonvulsivanti, quali lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, topiramato e lacosamide esistono limitate evidenze di efficacia. Nonostante ciò, solo duloxetina, un inibitore selettivo del reuptake della serotonina e della noradrenalina, e pregabalin, un anticonvulsivante che modula le subunità  $\alpha 2-\delta$  dei canali del calcio, sono stati approvati dalla FDA e dall'EMA per il trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico. Tuttavia, è stato dimostrato che, quando somministrati in monoterapia a dosi standard (60 e 300 mg/die, rispettivamente), entrambi i farmaci forniscono sollievo dal dolore solo in circa il 40% dei pazienti. Attualmente non esistono studi clinici che abbiano valutato l'efficacia di un trattamento di combinazione.

Lo studio COMBO-DN (COMbination vs. Monotherapy of pregaBalin and duLOxetine in Diabetic Neuropathy) è stato progettato per capire se sia più efficace aumentare la dose del farmaco di prima scelta in monoterapia o combinarlo con un altro farmaco di prima scelta in pazienti con insufficiente riduzione del dolore nella fase iniziale.

Lo studio COMBO-DN ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di una combinazione fissa di dosi standard raccomandate di duloxetina (60 mg/die) più pregabalin (300 mg/die) con dosi massimali di farmaco somministrato in monoterapia (duloxetina 120 mg/die o pregabalin 600 mg/die), in pazienti con dolore neuropatico diabetico periferico non rispondenti alla dose standard raccomandata di ciascun farmaco.

È stato condotto uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli su pazienti con dolore neuropatico diabetico periferico in Europa, Australia, Canada, Messico e Corea del Sud, da febbraio 2010 fino a novembre 2011. Sono stati coinvolti pazienti di entrambi i sessi di età >18 anni, che non avevano ricevuto nessun farmaco per il dolore neuropatico diabetico periferico o che avevano completato un periodo di wash-out di 2 settimane, che non avevano mai assunto duloxetina o pregabalin (eccetto che per un periodo <15 giorni). I pazienti dovevano presentare dolore da piede diabetico bilaterale in modo simmetrico. Il dolore giornaliero doveva essere presente da almeno 3 mesi e la diagnosi doveva essere confermata da un punteggio  $\geq 3$  nel Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)<sup>a</sup>. Inoltre, i pazienti dovevano presentare una gravità di dolore medio nelle 24 ore  $\geq 4$  nel Brief Pain Inventory Modified Short Form (BPI-MSF)<sup>b</sup> e un controllo glicemico stabile con HbA1c  $\leq 12\%$ .

I criteri di esclusione riguardavano: qualsiasi rischio di suicidio valutato dall'investigatore o definito da un punteggio  $\geq 2$  del Beck Depression Inventory II (BDI-II)<sup>c</sup>. Lo studio è stato suddiviso in 4 periodi: 1) un periodo di 2 settimane di screening e di washout, 2) un periodo di terapia iniziale di 8 settimane, 3) un periodo di 8 settimane di terapia combinazione/alte dosi, e 4) un periodo di riduzione della dose di 2 settimane. Dopo lo screening, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati e hanno iniziato il trattamento alla 2° visita.

All'inizio del periodo della terapia combinazione/alte dosi, la risposta al trattamento è stata valutata sulla base della variazione punteggio medio del dolore del BPI-MSF nelle 24 ore durante il periodo di terapia iniziale. I pazienti con miglioramento del dolore  $\geq 30\%$  sono stati considerati "responders" e sono stati esclusi, mentre i non-responder (pazienti con <30% di miglioramento) hanno ricevuto il trattamento in doppio cieco per altre 8 settimane, a partire dalla 5° visita (livello basale per la terapia combinazione/alte dosi). Durante il periodo di riduzione, le dosi dei farmaci in esame sono state ridotte, così come sono state ridotte nei pazienti che hanno interrotto lo studio. In caso di intollerabilità significativa alla dose target, essa è stata ridotta per 1 settimana e poi successivamente aumentata al livello di dose

programmata. I pazienti che continuavano a non tollerare la dose pianificata sono stati esclusi dallo studio. All'inizio della terapia, i pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi paralleli in rapporto 1:1:1:1. L'outcome primario ha riguardato la valutazione del punteggio medio del dolore del BPI-MSF nelle 24 ore. I pazienti hanno valutato la gravità media del dolore nel corso delle precedenti 24 ore su scala VAS. I tassi di risposta sono stati valutati sulla base della riduzione del 30%, 50%, o di 2 punti nel questionario BPI-MSF. Gli outcome secondari comprendevano altri item del BPI-MSF, i punteggi del Clinical Global Impression of Improvement<sup>d</sup>, i punteggi del Patient Global Impression of Improvement<sup>e</sup>, il punteggio totale del questionario Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)<sup>f</sup>, e i suoi 5 punteggi parziali (dolore spontaneo bruciante, dolore spontaneo da pressione, dolore parossistico, dolori evocati, e parestesia/disestesia), infine, il punteggio totale e quello delle sottoscale di ansia e depressione dell' Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)<sup>g</sup>. Un altro importante outcome secondario consisteva nel cambiamento del dolore medio al BPI-MSF nelle 24 ore durante il periodo di terapia iniziale, confrontando dosi standard di duloxetina e pregabalin, cioè 60 mg/die di duloxetina e 300 mg/die di pregabalin, corrispondente alla metà delle dosi massime per ogni farmaco. La sicurezza è stata valutata come frequenza degli eventi avversi dovuti al trattamento e come reazioni avverse gravi (definite come qualsiasi evento determinante un prolungamento dell'ospedalizzazione o la morte, pericolo di vita, invalidità grave o permanente), segni vitali, peso corporeo, test clinici standard di laboratorio (incluso glicemia a digiuno e HbA1c), e attraverso il questionario BDI-II con il suo punto 9 per valutare la gravità della depressione e di eventuali pensieri suicidi.

Dei 1074 pazienti valutati, 804 sono stati randomizzati a ricevere duloxetina 60 mg/die (n=401) o pregabalin (n=403). Dopo 8 settimane di trattamento 164 pazienti trattati con duloxetina e 116 con pregabalin (40,9% e 28,8% rispettivamente) hanno abbandonato lo studio per un miglioramento del dolore medio 30% nel BPI-MSF nelle 24 ore. Dei 343 pazienti che hanno proseguito il trattamento nel periodo combinazione/alte dosi, 170 hanno ricevuto una terapia in combinazione e 173 una monoterapia ad alte dosi, secondo lo schema di randomizzazione. Le caratteristiche dei pazienti, le misure di efficacia sul dolore neuropatico e della valutazione dell'umore all'inizio della terapia sono risultate simili a quelle basali del gruppo combinazione/alte dosi. Alla fine del periodo di terapia di combinazione/alte dosi, non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra combinazione e monoterapia ad alte dosi nell'outcome primario della variazione media del dolore medio nel BPI-MSF nelle 24 ore (-2,35 e -2,16 rispettivamente; P=0,370) con una variazione percentuale media corrispondente di -39,4% e -34,3% nei 2 trattamenti rispettivamente. Analogamente, una parte numericamente, ma non significativamente maggiore di pazienti nel gruppo di combinazione (n=86 [52,1%]) rispetto al gruppo in monoterapia ad alto dosaggio (n=64 [39,3%]) ha raggiunto la riduzione del dolore medio 50% nel BPI-MSF nelle 24 ore al termine della terapia combinazione/alte dosi (P=0,068). All'interno del gruppo in monoterapia ad alto dosaggio, il 46,9% dei pazienti trattati con pregabalin 600 mg/die ha riportato una riduzione del dolore di 50% rispetto al 28,4% trattati con duloxetina 120 mg/die.

Alla fine del periodo di terapia di combinazione/alte dosi, le differenze inter-terapia per le altre misure secondarie di efficacia hanno favorito costantemente la terapia di combinazione, ma le differenze non erano statisticamente significative, ad eccezione del sottoscala HADS per l'ansia (P=0,049).

Differenze significative sono state riportate anche per il sollievo medio dal dolore misurato tramite BPI-MSF nelle 24 ore dopo 4 settimane in favore di duloxetina rispetto a pregabalin (P=0,007) e dopo 8 settimane (P<0,001). Dopo la terapia iniziale, una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo duloxetina (n=151 [40,3%]) ha raggiunto una riduzione 50% nel BPI-MSF nelle 24 ore rispetto al gruppo pregabalin (n=104 [27,8%]; P<0,001).

Sono stati osservati risultati superiori a favore di duloxetina per tutti i punteggi parziali del BPI-MSF, tutti i punteggi NPSI, ad eccezione dei dolori evocati, e tutti gli score HADS. I cambiamenti medi nel punteggio totale NPSI sono stati pari a -19,44 per duloxetina e -14,68 per pregabalin (P<0,001), e pari a -3,07 e -2,06 (P=0,004), rispettivamente nel punteggio totale HADS.

La frequenza degli eventi avversi dovuti al trattamento era generalmente più alta durante la terapia iniziale che durante la terapia combinazione/alte dosi. All'interno di ogni periodo, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra i gruppi di trattamento per questi eventi avversi. Nel periodo iniziale gli eventi avversi da trattamento più comuni

(>10% di tutti i pazienti) sono stati capogiri (7,2% [duloxetina] vs 15,1% [pregabalin],  $P < 0,001$ ), sonnolenza (10,0% [duloxetina] vs 10,9% [pregabalin],  $P = 0,730$ ) e nausea (14,2% [duloxetina] vs 6,5% [pregabalin],  $P < 0,001$ ). Durante il periodo di terapia di combinazione/alte dosi, nessuno degli eventi avversi da trattamento è stato riportato da più del 3% dei pazienti, e le differenze tra le terapie non erano statisticamente significative.

Un totale di 38 pazienti, 25 (3,1%) durante la terapia iniziale e 13 (3,8%) durante la terapia combinazione/ alte dosi, ha presentato eventi avversi gravi, e nessuno di questi si è verificato in più di 3 pazienti (60,7%) di qualsiasi terapia di gruppo. Non sono state osservate differenze significative tra le terapie in nessun periodo. Durante il periodo di terapia iniziale, le uniche reazioni avverse gravi verificatesi in più di 2 pazienti in entrambi i gruppi di trattamento sono state dolore toracico, iperglicemia, e ideazioni suicidarie. Durante la terapia combinazione/alte dosi, la gastroenterite è risultato l'unico evento grave riportato da più di 1 paziente. Durante l'intero corso dello studio, non si sono avuti decessi. Durante il periodo iniziale di terapia, una differenza significativa a favore di duloxetina è stata vista nella valutazione delle ideazioni suicidarie, misurate tramite il BDI-II in seguito al trattamento (7 pazienti con duloxetina (1,8%) rispetto a 20 pazienti con pregabalin (5,1%  $P = 0,017$ ). Durante la terapia combinazione/alte dosi, non sono state riportate differenze significative tra combinazione ( $n = 6$  con aumento del 3,6%) e la terapia con alte dosi ( $n = 5$  [2,9%],  $P = 0,770$ ). Per le altre variabili di sicurezza non sono stati osservati risultati clinicamente rilevanti.

Anche se l'endpoint primario non è stato raggiunto, risultati sull'efficacia hanno sempre favorito la terapia di combinazione con duloxetina 60 mg/die e pregabalin 300 mg/die, indicando che una tale terapia di combinazione potrebbe essere una soluzione clinica ragionevole rispetto ad aumentare la dose per i pazienti che non raggiungono una risposta dopo le prime di 8 settimane in monoterapia con le stesse dosi.

Parole chiave: Duloxetina, pregabalin, diabete e dolore neuropatico periferico

Conflitto di interesse: lo sponsor dello studio (Eli-Lilly & Company) ha preso parte a tutte le fasi di progettazione, realizzazione ed analisi dei dati. Gli autori del lavoro hanno ricevuto contributi e grant dallo sponsor e da altre aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Tesfaye, S. et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. PAIN (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.043>

Note

<sup>a</sup> Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI): questionario composto da 15 domande riguardanti sintomi e sensazioni a livello degli arti inferiori che consentono la valutazione obiettiva ed obiettiva dei segni di neuropatia periferica.

<sup>b</sup> Brief Pain Inventory Modified Short Form (BPI-MSF): questionario composto da 9 domande riguardanti la valutazione del dolore nelle ultime 24 ore e la sua influenza sulle funzioni quotidiane.

<sup>c</sup> Beck Depression Inventory II (BDI-II): strumento di autovalutazione consistente di 21 item, ognuno dei quali presenta 4 alternative di risposta, ed è stato sviluppato per la valutazione dei sintomi della depressione. Il test permette di ottenere un punteggio totale e due punteggi specifici: fattore cognitivo (pessimismo, senso di colpa, autocritica e autostima) e fattore somatico-affettivo (perdita di interesse ed energie, modificazioni nel sonno o nell'appetito, agitazione e pianto). Il punteggio totale al test consiste nella somma dei punteggi dei 2 fattori. L'item 9, in particolare, riguarda i pensieri suicidi con 4 livelli di risposta (0: mai avuto pensieri suicidi; 2: ci ho pensato ma non vorrei realizzarlo; 3: vorrei uccidermi; 4: mi ucciderei se ne avessi l'occasione).

<sup>d</sup> Clinical Global Impression of Improvement: è una scala di 7 punti che richiede al clinico di valutare quanto la malattia del paziente sia migliorata o peggiorata rispetto ad uno stato basale all'inizio dell'intervento. Viene valutato come: 1, molto aumentato, 2, molto migliorato, 3, minimamente migliorato, 4, nessun cambiamento, 5, minimamente peggiorato; 6, un po' peggiorato, o 7, molto peggiorato.

<sup>e</sup> Patient Global Impression of Improvement: è una scala che può essere usata per valutare la risposta di una condizione medica a una terapia; si chiede al paziente di valutare la condizione del tratto urinario nel presente, rispetto a com'era prima della terapia, in una scala da 1 "molto migliorata" a 7 "molto peggiorata".

<sup>f</sup> Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI): è un auto-questionario specificamente destinato per valutare i sintomi differenti di dolore neuropatico. Permette la discriminazione e la quantificazione

cl clinicamente rilevante della dimensione delle sindromi da dolore neuropatico (dolore in corso spontaneo, dolore parossistico spontaneo, dolore evocato, e parestesie/ disestesie), che sono sensibili al trattamento. Il dolore può essere bruciante, da spremitura, o da pressione.

<sup>9</sup>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): semplice strumento per valutare lo stato psicologico di pazienti ospedalizzati; utile definire qual è l'influsso dei disturbi dell'umore, in particolar modo di ansia e depressione, sullo stato di disagio che vivono i pazienti degenti in ambito ospedaliero o in regime ambulatoriale. L'HADS si avvale di due scale di 7 domande ciascuna. Una scala valuta la componente d'ansia e l'altra la componente di depressione. L'utilità di questa scala psicometrica è individuare potenziali pazienti con disturbi dell'umore (punteggio superiore a 11 per singola scala)

### Nuovi anticoagulanti orali e rischio di emorragia intracranica: una metanalisi con metodo tradizionale e bayesiano e comparazione tra trattamenti misti di studi clinici randomizzati sull'uso dei nuovi anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'emorragia intracranica (intracranial hemorrhage, ICH) è la più temibile delle complicazioni da terapia anticoagulante da warfarin in pazienti con fibrillazione atriale, che si traduce in un aumento della mortalità ed è responsabile di severe disabilità e di grave morbilità. I nuovi anticoagulanti orali (new oral anticoagulants, NOACs), di cui tre sono approvati dalla FDA (anche dall'AIFA, ndr) per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale, dabigatran, rivaroxaban e apixaban, hanno mostrato una minore incidenza di ICH in singoli trial. Tuttavia, ad oggi non sono noti i loro effetti in termini assoluti e relativi sulla prevenzione delle ICH.

Lo scopo di questa metanalisi, attuata con metodo convenzionale e bayesiano, è di valutare l'efficacia dei tre nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del rischio di emorragia intracranica in pazienti con fibrillazione atriale.

La revisione della letteratura è stata eseguita in accordo alle linee guida del PRISMA statement e del Cochrane Handbook consultando le banche dati MEDLINE, CENTRAL, CINAHL e EBESCO, le raccolte degli abstract presentati ai congressi e il sito <http://www.clinicaltrial.gov>, senza restrizioni di lingua e fino a Dicembre 2012. Sono stati inclusi tutti gli RCT, in disegno doppio cieco o open-label, sul confronto dei NOACs vs. gli anticoagulanti convenzionali, aspirina, o placebo nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale. Dagli articoli più rilevanti sono stati estratti, da due ricercatori in modo indipendente, i dati su: totale dei pazienti trattati, durata del follow-up, farmaci per il gruppo di intervento e il gruppo di controllo e comparsa dei singoli endpoint, ICH e ictus emorragico, in tutta la popolazione trattata in base all'analisi intention-to-treat, nel gruppo in trattamento attivo e nel controllo. Inoltre, con l'obiettivo di valutare il sito e il tipo di emorragia, le ICH sono state ulteriormente classificate in emorragie intracerebrali, intraparenchimali o intraventricolari per identificare il sanguinamento cerebrale, e in emorragie epidurali, subdurali o subaracnoidee per indentificare il sanguinamento extracerebrale.

Per confrontare l'efficacia dei NOACs rispetto ad altri comparatori e tra loro stessi, per questa metanalisi sono stati applicati sia il metodo statistico tradizionale frequentista sia il metodo Bayesiano a effetti random, considerato il migliore per ottenere una stima conservativa delle variazioni delle parti cliniche quando si utilizzano dati da fonti pubblicate. Per il metodo bayesiano\* sono state utilizzate una distribuzione a priori non informativa (al fine di considerare la vasta eterogeneità tra le variabili basali nella popolazione in studio) e la simulazione di Monte Carlo a catena di Markov\*\* e campionamento di Gibbs#. Sono stati applicati il test Cochran Q e il test di Higgins I<sup>2</sup> § per valutare l'eterogeneità tra gli studi e il funnel plot del logaritmo dell'errore standard e dell'effetto del campionamento per valutare la presenza di bias di pubblicazione. È stata effettuata un'analisi di sensibilità per identificare il trial fonte di eterogeneità, verificando l'effetto dell'esclusione di un singolo trial per volta sulla stima dell'odds combinato. Relativamente al metodo bayesiano ad effetto random, sono state usate la distribuzione a priori vaga (impropria) o non informativa per ottenere risultati non troppo discordanti da quelli delle analisi statistiche convenzionali.

La metanalisi è stata condotta su un totale di 57.491 pazienti inclusi in 6 trial che confrontavano un NOAC (dabigatran in 1 trial, rivoxaban in 2 e apixaban in 3) verso 2 comparatori, warfarin o aspirina. Gli studi presentavano differenti caratteristiche al basale e rischi di bias, infatti dall'analisi combinata la percentuale media del tempo nell'intervallo terapeutico del warfarin era del 61,2% e la durata di follow-up tra 12 settimane e 2 anni. I NOACs hanno mostrato una riduzione significativa del 49% del rischio di ICH rispetto a tutti i comparatori (odds ratio 0,49; IC 95% 0,36-0,65). L'analisi frequentista non ha evidenziato eterogeneità significative tra i trial, tranne quando si includeva il trial ROCKET AF. Ognuno dei singoli NOAC riduceva significativamente il rischio di ICH, mentre l'analisi bayesiana non ha rilevato differenze significative tra i tre farmaci. Il modello bayesiano inoltre ha evidenziato che dosi più basse di dabigatran (che attualmente non sono disponibili negli USA per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale) hanno presentato un tasso di sanguinamento numericamente paragonabile a quello dell'aspirina (0,45% vs 0,46%, rispettivamente). L'analisi sui sottogruppi ha evidenziato tassi di ICH ridotti con l'uso di NOAC indipendentemente dal sito del sanguinamento (intracerebrale, intraparenchimale o intraventricolare: OR 0,42; 0,18-1,00; epidurale, subdurale o subaracnoideo: OR = 0,54; 0,34-0,85), senza alcuna differenza significativa all'interno dei sottogruppi (P= 0,64).

I nuovi anticoagulanti orali, dabigatran, rivaroxaban e apixaban sono associati ad una complessiva riduzione del rischio di emorragia intracranica quando usati nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale. Pertanto, dovrebbero essere indicati come trattamento di prima linea in pazienti ad alto rischio di emorragia intracranica, indipendentemente dal tipo di anticoagulante considerato.

Nell'interpretazione dei risultati va, comunque, considerata la presenza di alcuni limiti della metanalisi. Le differenze tra i vari studi in termini di popolazione, protocollo, tipo di intervento e durata di follow-up possono aver influenzato il risultato finale nonostante i risultati non contrastanti delle simulazioni multiple e l'ampia distribuzione a priori non informativa. Nel tentativo di ridurre il limite della scarsità dei dati per valutare le diverse componenti dell'emorragia intracranica, quali intracerebrale, subaracnoidea e subdurale, è stato incluso un campione di grandi dimensioni per aumentare la potenza statistica nel contesto dell'analisi frequentista tradizionale. Infine, la possibile influenza delle differenze basali sui risultati complessivi è stata ridotta ai minimi termini applicando un discreto numero di simulazioni nell'analisi bayesiana.

L'editoriale di accompagnamento enfatizza l'importanza di questi risultati che mostrano vantaggi sotto il profilo di efficacia e sicurezza dei NOAC nella prevenzione dell'ictus. Tuttavia, sottolinea che il confronto indiretto tra i tre diversi NOAC, come nel caso di questa metanalisi di trial non del tutto omogenei, riduce la solidità delle conclusioni riportate dagli autori relativamente all'efficacia simile dei tre NOAC. Difatti, semplici confronti di stime sul tasso di ICH ottenute tra diversi trial suggeriscono una possibile differenza tra i tre agenti e un rischio dose-dipendente.

Parole chiave: nuovi anticoagulanti orali, emorragia intracranica, fibrillazione atriale.

#### Riferimenti bibliografici

Chatterjee S et al. New oral anticoagulants and the risk of intracranial haemorrhage. Traditional and bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol.* 2013 doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4021.

Hart RG et al. Direct-Acting Oral Anticoagulants. The Brain Gets a Break. *JAMA Neurol.* 2013. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4347.

#### Note

\*Il metodo bayesiano è un approccio all'inferenza statistica, ovvero metodo convenzionale, in cui le probabilità non sono interpretate come frequenze, proporzioni o concetti analoghi, ma piuttosto come livelli di fiducia nel verificarsi di un dato evento. La differenza tra i due metodi si basa su come e se utilizzare informazioni note prima di visualizzare i dati e su come quantificare tali informazioni.

\*\*Le simulazioni Monte Carlo basate su Catena di Markov sono una classe di algoritmi per il campionamento da distribuzioni di probabilità basata sulla costruzione di una catena di Markov (processo che assume valori in uno spazio discreto) avente come distribuzione di equilibrio la distribuzione desiderata.

# Il campionamento di Gibbs è uno di questi algoritmi che si applica per ottenere una sequenza di campioni casuali da una distribuzione di probabilità multivariata (cioè dalla distribuzione di probabilità congiunta di due o più variabili casuali, quando il campionamento diretto si dimostra difficoltoso).

§ Cochran Q e Higgins I<sup>2</sup> sono test per valutare l'eterogeneità tra diversi studi in una metanalisi e misurano la proporzione di inconsistenze dei singoli studi che non può essere spiegata dall'errore di campionamento.

**Trattamento della perdita ossea nei pazienti osteopenici affetti dal morbo di Crohn: uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato con risedronato o placebo associato ad integratore di calcio e vitamina D**

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

L'osteoporosi e le fratture ossee sono condizioni osservate frequentemente nei pazienti affetti dal morbo di Crohn (Chron Disease, CD). Interventi precoci di trattamento attivo e preventivo in questi pazienti, mirati soprattutto a ridurre l'eccessiva perdita ossea, possono prevenire conseguenze a lungo termine. Per ridurre il rischio di fratture nell'osteoporosi, può essere utilizzato risedronato, un farmaco appartenente alla classe dei bifosfonati.

Lo studio valuta gli effetti del trattamento con risedronato, utilizzato come intervento terapeutico precoce per proteggere la massa ossea, nei pazienti osteopenici affetti da CD.

Lo studio, multicentrico, prospettico, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 8 centri di riferimento per l'Inflammatory Bowel Disease (IBD) nei Paesi Bassi, ha arruolato i pazienti con CD quiescente ed osteopenici. L'osteopenia è stata definita secondo i criteri WHO, come valori T-score tra -1,0 e 2,5, valutati con dual x-ray absorptiometry (DXA) del tratto lombare della spina dorsale o totale dell'anca. L'attività di malattia è stata valutata tramite il Crohn's Disease Activity Index (CDAI) e dalla concentrazione di proteina C reattiva (PCR). Un CDAI < 220 e PCR < 10 mg/L sono stati considerati come CD quiescente. I criteri di inclusione erano: età compresa tra 18 e 70 anni, nessuna assunzione sia di corticosteroidi nei 3 mesi precedenti o durante lo screening, sia di bifosfonati nei 12 mesi precedenti lo studio. I criteri di esclusione erano: sindrome da malassorbimento, patologia documentata con conseguenze sul metabolismo osseo o trattata con farmaci utilizzati per migliorare il metabolismo osseo, carenza di vitamina D (la concentrazione doveva essere >25 nmol/L) e gravidanza. I dati registrati per individuare la patologia e le caratteristiche dei pazienti erano: sesso, età, Body Mass Index (BMI), tempo trascorso dalla diagnosi di CD (in anni), localizzazione del CD, uso di farmaci (immunosoppressori) e storia chirurgica relativa al CD. Le variabili in studio includevano Bone Mineral Density (BMD), marcatori ossei e radiografia del tratto lombare della spina dorsale. La BMD è stata valutata dalla media dei valori DXA standard e viene misurata nel tratto lombare della spina dorsale (L1-4) ed all'anca; DXA viene espressa in T-score e in g/cm<sup>2</sup>. I marcatori ossei specifici comprendono il marcatore propeptide N-terminale del procollagene 1 (P1NP) ed il marcatore telopeptide C-terminale (CTx). Il coefficiente di variazione intra-saggio e inter-saggio del P1NP è stato rispettivamente del 4% e 8% e per il CTx di 1,7% e 4,7%. Per i pazienti sono state ottenute le radiografie standardizzate anteriore-posteriore e laterale del torace e del tratto lombare della spina dorsale. La frattura vertebrale era riscontrata quando la perdita dell'altezza del corpo vertebrale era ≥ 20% anteriormente, centralmente o posteriormente. Una perdita del 20-25% è stata considerata 'frattura lieve' (grado 1), mentre con il 25-40% 'frattura moderata' (grado 2) e >40% 'frattura grave' (grado 3).

Al momento dello screening sono stati ottenuti l'anamnesi dei pazienti, gli esami fisici, i punteggi dell'attività CD (CDAI e PCR), DXA, parametri ematologici e biochimici ed il test di gravidanza, quando applicabile. Al basale sono state registrate, l'attività della patologia ed i farmaci assunti, i marcatori per il metabolismo osseo e le radiografie della spina dorsale. Le visite di follow-up sono state effettuate a 3, 6, 12, 18 e 24 mesi. DXA è stato effettuato a 12 e 24 mesi mentre le radiografie dopo i 24 mesi. Il trattamento con risedronato o placebo è iniziato dopo lo screening basale ed è stato dispensato in lotti di 4 confezioni di farmaci in cieco per ciascun ospedale. I pazienti hanno ricevuto ciascuno 35 mg a settimana di risedronato o

placebo una volta a settimana. Entrambi i gruppi hanno ricevuto una integrazione di calcio e vitamina D (rispettivamente 1000 mg e 800 IU, Calci-Chew D3) durante la notte, ma non in concomitanza del farmaco in studio. In caso di intolleranza, il preparato veniva sostituito con uno contenente 1000 mg di calcio e 400-800 UI di vitamina D. Il trattamento è durato 24 mesi. L'esito primario dello studio era la variazione in BMD e T-score della spina dorsale e/o anca totale ottenuta da DXA dopo 24 mesi di trattamento con risedronato in confronto a placebo. Inoltre sono state registrate le variazioni dei marcatori del metabolismo osseo ed il numero di fratture vertebrali. L'attività CD e la sicurezza sono state monitorate attraverso i punteggi clinici (CDAI, PCR) ed i parametri clinici routinari ematologici e biochimici.

Sono stati reclutati 131 pazienti, 67 nel gruppo placebo e 64 nel gruppo risedronato. I pazienti che hanno completato l'analisi sono stati 118 e di questi 62 hanno ricevuto placebo e 56 risedronato. Le caratteristiche dei pazienti sono risultate simili in entrambi i gruppi, sebbene il gruppo risedronato avesse un BMI leggermente più alto (BMI 24,3 vs 23,0 kg/m<sup>2</sup>). La BMD della spina dorsale è aumentata dello 0,04 g/cm<sup>2</sup> rispetto alla media, nel gruppo risedronato vs 0,01 g/cm<sup>2</sup> nel gruppo placebo (p=0,007). L'aumento medio di BMD dell'anca è stato di 0,03 vs 0,01 g/cm<sup>2</sup> (p=0,071). La prevalenza e l'incidenza di fratture erano simili tra i due gruppi di trattamento (p=0,78 al basale e p=1,00 dopo 24 mesi). È stata osservata una riduzione superiore dei valori dei marcatori ossei dopo 12 mesi di trattamento nel gruppo risedronato rispetto a placebo (p<0,001 per P1NP; p=0,001 per CTx). L'analisi è stata aggiustata anche per età, sesso, centro di studio e BMI, ma i risultati sono rimasti invariati. Sono stati segnalati 34 eventi gravi in 24 pazienti, ma nessuno di questi è stato associato al trattamento in studio.

Questa analisi ha dimostrato un aumento di BMD del tratto lombare della spina dorsale nei pazienti osteopenici con CD quiescente, trattati con risedronato in associazione a calcio e vitamina. La terapia in studio ha dimostrato prevalentemente un effetto benefico a livello del tratto lombare della spina dorsale mentre i risultati sull'anca totale hanno portato ad un trend di miglioramento non statisticamente significativo. Inoltre, il miglioramento di BMD è stato associato all'uso del bifosfonato, senza considerare il beneficio derivante da calcio e vitamina D o dai trattamenti specifici del CD, come i farmaci anti-TNF. Per quanto riguarda l'effetto benefico del risedronato, è da sottolineare che, per accertare la compliance del trattamento, nell'analisi non sono state misurate le concentrazioni sieriche del farmaco, ma il numero compresse consumate per ciascun paziente.

Questo studio ha dimostrato che risedronato alla dose di 35 mg/settimana in associazione all'assunzione di calcio e vitamina D, migliora la BMD in una popolazione osteopenica affetta da CD.

Parole chiave: risedronato, calcio e vitamina D, perdita ossea, morbo di Chron.

Conflitto di interessi: Lo studio è stato finanziato in gran parte da Alliance for Better Bone Health (Warner Chicott, Procter and Gamble Pharmaceuticals, e Sanofi Aventis).

#### Riferimenti bibliografici

Van Bodegraven AA et al. Treatment of bone loss in osteopenic patients with Crohn's disease: a double-blind, randomised trial of oral risedronate 35 mg once weekly or placebo, concomitant with calcium and vitamin D supplementation. Gut published online October 2013, doi: 10.1136/gutjnl-2013-305523

**Tivozanib versus sorafenib come terapia mirata di prima linea in pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico: risultati di uno studio clinico randomizzato di superiorità di fase III**

A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli

Il carcinoma a cellule renali (Renal Cell Carcinoma, RCC) è caratterizzato dalla sovra-espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e dall'aumento dell'angiogenesi tumorale. È stato dimostrato che i composti antiangiogenici VEGF-mirati hanno effetti antitumorali nel RCC. Sorafenib e sunitinib sono stati i primi inibitori delle tirosina chinasi (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs) ad ottenere l'approvazione ed hanno stabilito un

importante passo avanti nel trattamento del RCC. Entrambi hanno dimostrato, in studi clinici di fase III, di avere una attività antitumorale, con un aumento della sopravvivenza senza progressione della malattia (Progression-Free Survival, PFS) rispetto all'interferone alfa o al placebo. Entrambi sono caratterizzati dall'inibizione di un ampio spettro di enzimi ad attività tirosin-chinasica, oltre alle chinasi del recettore VEGF (VEGFR), che sono considerati i target primari per la risposta al RCC. Alcuni effetti collaterali di questi due farmaci potrebbero derivare dall'inibizione di altre chinasi, come c-KIT e FLT3. Quindi un inibitore di VEGFR più potente e altamente selettivo potrebbe migliorare l'efficacia e la tollerabilità, arrivando quindi a soddisfare la necessità di avere composti efficaci e sicuri.

Tivozanib idrocloride (tivozanib) è un potente e selettivo TKI di VEGFR con una lunga emivita (circa 4 giorni) che è già stato testato in uno studio di fase I (massima dose tollerata 1,5 mg/die) e in uno studio di fase II (PFS media in pazienti con RCC a chiara componente cellulare =14,8 mesi).

L'obiettivo del presente studio è stato quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza di tivozanib (1,5 mg/die, una somministrazione giornaliera per via orale per 3 settimane seguite da una settimana di wash out) vs sorafenib (400 mg/die, due somministrazioni da 200 mg per via orale per 4 settimane consecutive) come terapia mirata di prima scelta per pazienti con RCC metastatico.

Per lo studio clinico randomizzato di fase III, di superiorità, multicentrico, open-label, sono stati arruolati 517 pazienti con RCC da febbraio ad agosto 2010. I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato a 76 centri in 15 Paesi diversi. La maggior parte dei pazienti (457, ovvero 88%) sono stati arruolati nell'Europa centro-orientale. Cinquecentosedici pazienti hanno ricevuto il trattamento: 259 hanno ricevuto tivozanib e 257 sorafenib (assegnati random in rapporto 1:1). Alla fine dello studio (15 dicembre 2011), il 59% dei pazienti in terapia con tivozanib e il 75% di quelli con sorafenib hanno interrotto il trattamento, molto spesso a causa della progressione della malattia (Progressive Disease, PD). I criteri di inclusione dello studio erano: consenso informato scritto, età  $\geq$  18 anni, precedente nefrectomia, RCC con conferma istologica con una evidente componente cellulare e ricorrenza di metastasi, patologia misurabile secondo criteri di valutazione di risposta in tumori solidi (Response Evaluation Disease In Solid Tumors, RECIST), stato di performance secondo il gruppo oncologico dell'Europa orientale (ECOG PS) da 0 a 1, funzioni ematiche, renali ed epatiche adeguate. I pazienti potevano sia non aver ancora ricevuto trattamenti farmacologici sia aver già ricevuto uno o più trattamenti sistemici in precedenza (come immunoterapia, chemioterapia o terapia ormonale) per RCC metastatico. Gli unici trattamenti farmacologici antecedenti allo studio non permessi erano: terapie VEGF-mirate o terapia mTOR (mammalian target of rapamycin)-mirata. I pazienti con metastasi cerebrali sono stati inclusi nello studio solo se le metastasi si erano mantenute stabili per almeno 3 mesi in seguito al primo trattamento. I criteri di esclusione erano: severa patologia cardiaca, inclusa ipertensione incontrollata (pressione sanguigna  $>150/100$  mmHg sotto politerapia antiipertensiva), infarto miocardico o disturbi trombolitici nei 6 mesi antecedenti l'inizio dello studio. I pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile, morte o per altri motivi per i quali non era possibile continuare con la terapia. La comparsa di ipertensione per il tivozanib o di tossicità cutanea per il sorafenib sono state gestite secondo specifiche linee guida. Per altri effetti collaterali di grado  $\geq$  3 è stata effettuata una riduzione della dose di tivozanib a 1 mg/die e di sorafenib di 400 mg/die a giorni alterni. Ai pazienti assegnati random al trattamento con sorafenib che sono andati incontro a PD secondo valutazione delle analisi mediche, è stata data la possibilità di cambiare terapia e passare al tivozanib in un protocollo separato (NCT01076010). Tutti i pazienti sono stati seguiti per raccogliere i dati riguardo alle successive terapie tumorali e alla sopravvivenza globale (Overall Survival, OS). L'analisi finale della OS per tutti i pazienti è stata effettuata alla fine del follow-up o dopo che ogni paziente nel follow-up aveva raggiunto i 2 anni di osservazione dall'inizio dello studio. L'efficacia degli end point è stata analizzata nella popolazione intention-to-treat (ITT). L'analisi della sicurezza del trattamento è stata effettuata su tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose dei farmaci in studio.

End point primario dello studio era il PFS, definito come l'intervallo di tempo tra la data di assegnazione random al trattamento e la data di progressione della malattia o morte. End

point secondari erano: OS; il tasso di risposta oggettiva (Objective Response Rate, ORR); sicurezza e tollerabilità; sintomi specifici a carico dei reni e qualità di vita basata sullo stato di salute (Health Related Quality of Life, HRQoL). La valutazione del tumore è stata effettuata tramite tomografia computerizzata o risonanza magnetica partendo dall'inizio dello studio (baseline) alla ottava settimana, e ogni 8 settimane fino a comparsa di PD. Ogni analisi è stata effettuata da una valutazione radiologica indipendente con radiologi in cieco rispetto allo studio farmacologico. La risposta tumorale è stata valutata in accordo con i criteri RECIST, versione 1.0. Per i pazienti ai quali è stata riscontrata PD da un'analisi medica, è stato necessario avere la conferma entro le 48 ore successive tramite una seconda valutazione radiologica indipendente e in cieco. La conferma di PD non era stata necessaria solo se dalla prima analisi erano emersi significativi peggioramenti clinici, comparsa di nuove lesioni o aumento della massa tumorale >50% secondo RECIST. La sicurezza del trattamento è stata valutata analizzando: effetti collaterali (Adverse Events, AEs), segnali vitali, visita medica, valutazione secondo le linee guida dell'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), ECG, analisi di laboratorio e terapie concomitanti. Gli AEs sono stati raccolti, includendo anche un periodo di 30 giorni successivi all'ultima somministrazione dello studio farmacologico, e classificati secondo la National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events versione 3.0. HRQoL è stata valutata con la Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), la FACT dei sintomi renali (Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms, FKSI-DRS) e i questionari EuroQol-5D (EQ-5D) consegnati il giorno 1 di ogni ciclo di terapia e all'interruzione dello studio.

Dallo studio è emerso che il tivozanib ha prolungato la PSF rispetto a sorafenib: tra tutta la popolazione ITT, 153 pazienti (il 58,8%) del gruppo tivozanib e 168 (il 65,4%) di quello sorafenib hanno riscontrato progressione della malattia o morte. Il PFS medio è risultato essere 11,9 mesi per tivozanib rispetto a 9,1 mesi per sorafenib (hazard ratio (HR), 0,797; 95% IC, 0,639 a 0,993; P=0,042). Un'ulteriore analisi basata sulle caratteristiche di base (baseline) ha dimostrato un consistente vantaggio sulla PFS di tivozanib: in un sottogruppo di pazienti che non erano stati trattati in precedenza per metastasi (181 pazienti per gruppo), il PFS medio è stato di 12,7 mesi per tivozanib rispetto a 9,1 mesi per sorafenib (HR, 0,756; 95% IC, 0,580 a 0,985; P=0,037). Un'analisi del PFS sulla popolazione ITT in base al medico che ha seguito i pazienti, ha confermato il risultato precedente: la PFS per tivozanib era di 14,7 mesi rispetto a 9,6 mesi per sorafenib (HR, 0,722; 95% IC, 0,580 a 0,899; P=0,003). La ORR confermata per tivozanib, basata su un'indipendente valutazione sulla risposta tumorale con radiologi in cieco rispetto allo studio farmacologico, è risultata essere 33,1% per tivozanib (95% IC, da 27,4% a 39,2%) vs 23,3% per sorafenib (95% IC, da 18,3% a 29,0%) (P = 0,014). La ORR di tivozanib in base al medico che ha seguito i pazienti è risultata essere di 35,4% (95% IC, da 29,6% a 41,5%) vs 30,7% (95% IC, da 25,2% a 36,8%) per sorafenib (P=0,260). Un totale di 219 decessi (42% dei pazienti) è stato registrato nella popolazione ITT alla data di fine raccolta dati per OS (27 agosto 2012), di cui 118 morti nel gruppo tivozanib e 101 nel gruppo sorafenib. L'analisi finale della OS ha mostrato una lieve tendenza di prolungata sopravvivenza con sorafenib vs tivozanib (29,3 vs 28,8 mesi; HR, 1,245; 95% IC, da 0,954 a 1,624; P = 0,105). Una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo sorafenib ha tuttavia ricevuto una terapia mirata aggiuntiva per RCC (63% per sorafenib vs 13% per tivozanib) e quasi tutti i pazienti del gruppo sorafenib che hanno ricevuto una terapia aggiuntiva (156 di 162) hanno ricevuto tivozanib. I pazienti hanno ricevuto tivozanib per una durata media di 12,0 mesi e sorafenib per 9,5 mesi alla data di cut-off del 1 giugno 2012. La maggior parte dei pazienti (484, 94%) ha manifestato almeno uno degli effetti collaterali dei due trattamenti [235 pazienti (91%) del gruppo tivozanib e 249 (97%) del gruppo sorafenib]. Gli effetti collaterali più comuni con tivozanib sono stati ipertensione e disfonia, mentre quelli con sorafenib sono stati la sindrome mano-piede e diarrea. Dieci pazienti (4%) del gruppo tivozanib e 14 (5%) del gruppo sorafenib hanno interrotto il trattamento a causa degli effetti collaterali, più pazienti del gruppo sorafenib hanno interrotto il trattamento o ridotto la dose a causa degli AEs. Per quanto riguarda la HRQoL, dalla valutazione dei questionari (completati da più del 99% dei pazienti) non sono emerse differenze statistiche tra i due gruppi.

Dallo studio è emerso che tivozanib, usato come terapia mirata di prima scelta, ha migliorato in modo significativo la PFS rispetto al trattamento con sorafenib in pazienti con RCC metastatico con chiara componente cellulare. Sorafenib è stato scelto come composto attivo di confronto in questo studio clinico poiché è un composto regolarmente approvato (negli USA è

stato approvato nel 2005) e ampliamento usato per RCC avanzato. Questo studio rappresenta uno dei soli tre studi di fase III con l'utilizzo di un agente di confronto attivo e per terapia mirata, nel quale siano state valutate efficacia e tollerabilità per una terapia mirata di prima scelta per RCC metastatico.

In conclusione, tivozanib ha migliorato la PFS in pazienti con RCC metastatico rispetto a sorafenib. Nonostante tivozanib fosse associato ad una percentuale maggiore di pazienti con ipertensione e disfonia, è risultato nell'insieme ben tollerato e con meno effetti collaterali di altro tipo. Inoltre, la necessità di ridurre il dosaggio ed interrompere il trattamento è stata minore con tivozanib rispetto a sorafenib.

L'editoriale di accompagnamento solleva tuttavia delle criticità riguardo al disegno dello studio randomizzato di fase III. Secondo l'autore dell'editoriale, infatti, alcuni punti deboli nel disegno dello studio avrebbero potenzialmente compromesso la scientificità della OS fin dall'inizio. I problemi sono i seguenti: ai pazienti del gruppo di trattamento con tivozanib era permesso, in caso di progressione della malattia, passare ad una seconda terapia ma ciò è avvenuto solo raramente, a causa di una scarsa disponibilità di farmaci TKIs nell'Est Europa (dove sono stati arruolati la maggior parte dei pazienti dello studio); al contrario, ai pazienti del gruppo sorafenib è stato permesso passare al trattamento con tivozanib, in caso di progressione della malattia. A causa di questo squilibrio del disegno dello studio, i due gruppi non erano quindi del tutto comparabili o, più precisamente, i risultati della OS sono difficili da interpretare e giocano a sfavore del tivozanib, senza tenere conto che la OS del gruppo sorafenib è in realtà stata calcolata anche su un sottogruppo sorafenib-tivozanib. Questo errore nel disegno dello studio ha creato un potenziale ostacolo al processo di approvazione del tivozanib. L'FDA e l'Oncology Drug Advisory Panel, che si sono riunite in assemblea il 2 maggio 2013, hanno concluso che riguardo allo studio di tivozanib c'è stato un deterioramento dei dati della OS per tivozanib, che ne rendono difficile la messa in commercio nonostante il suo notevole beneficio sulla PFS. Per concludere, l'approvazione di un farmaco per il quale l'end point primario per la messa in commercio sia la PFS non può basarsi su uno studio con dei punti deboli nel disegno che possano mettere in discussione l'interpretazione dei dati della OS.

Parole Chiave: Carcinoma a cellule renali metastatico, tivozanib, sorafenib

Conflitti d'interesse: Lo studio è stato finanziato da AVEO Oncology ed Astellas, che stanno sviluppando in collaborazione tivozanib. Alcuni autori hanno dichiarato di essere dipendenti di AVEO Oncology o di Astellas. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende farmaceutiche, incluse AVEO Oncology e Astellas.

Riferimenti bibliografici:

Motzer R.J. et al. Tivozanib versus Sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol. 2013 Oct 20; 31(30):3791-3799

Garnick M.B. Preserving the sanctity of overall survival for drugs approved on the basis of progression-free survival: Tivozanib as a case study. J Clin Oncol. 2013 Oct 20; 31(30): 3746-3748.

### Analisi della cost-utility del deferiprone per il trattamento dei pazienti con - talassemia e accumulo di ferro cronico

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'introduzione della deferrossamina (DFO), negli anni '60 del secolo scorso, ha significativamente diminuito la mortalità tra i pazienti adolescenti e giovani adulti, soprattutto per la cardiopatia ferro-indotta. Oggi la terapia con agenti ferro-chelanti è il trattamento standard dell'accumulo trasfusione di ferro. La DFO è somministrata tramite infusione per via sottocutanea (s.c.) 5-7 giorni/settimana. Questo può avere un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti. L'introduzione nel 1999 del deferiprone (DFP), il primo agente ferro-chelante somministrabile per os, ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti; nel 2006 è stato approvato un nuovo agente somministrabile per os, il deferasirox (DFX). In Europa, il

DFP è indicato per i pazienti per i quali la terapia con DFO è controindicata o inadeguata. Tuttavia, è diffuso l'impiego della DFP sia in monoterapia sia in associazione alla DFO. La conoscenza della costo-efficacia relativa dei quattro regimi di trattamento disponibili (DFO, DFP, DFX e DFO+DFP) è un aspetto di rilievo, alla luce delle differenze in termini di capacità di rimuovere il ferro in eccesso, prezzo e burden.

Lo studio ha valutato la costo-efficacia di regimi di trattamento a 5 anni con DFO, DFP, DFX e DFO+DFP nel contesto dello UK National Health Service (NHS), comprendendo i servizi personali e sociali, in accordo alle UK Health Technology Appraisal (HTA).

Il modello di analisi è stato applicato a pazienti adulti e pediatrici, indipendentemente dalla loro anamnesi, con -talassemia trasfusione-dipendente e in terapia con agenti chelanti per il trattamento dell'accumulo di ferro cronico. Sono state confrontate le monoterapie con DFO, DFX o DFP e la terapia di associazione DFO+DFP. Partendo dall'assunto che, in confronto ai regimi con DFO e DFX, quelli con DFP esercitano un beneficio incrementale in termini di morbilità e mortalità cardiaca, è stato configurato il Caso Base attraverso un modello di Markov a 5 anni e cicli di un anno. Modelli di Markov differenti e basati sull'efficacia sono stati concepiti per esaminare scenari alternativi: il Caso Base senza il beneficio sulla morbilità cardiaca, ma con il beneficio sulla mortalità cardiaca a 5 anni (Scenario 1); il Caso Base senza il beneficio sulla mortalità cardiaca, ma con il beneficio sulla morbilità cardiaca a 5 anni (Scenario 2); un modello di Markov a 1 anno dove è stato assunto che tutti i trattamenti esercitassero uguali effetti in termini di morbilità e mortalità cardiaca (Scenario 3). Inoltre, poiché i pazienti in terapia con DFP potrebbero ricevere il trattamento attraverso una pompa, invece che un ballon infuser, è stato esaminato uno scenario in cui tutti i pazienti in terapie di associazione ricevono la DFO per mezzo della pompa (Scenario 4). Dalle evidenze emerse dai trial pubblicati (è stata condotta una revisione), sono stati ricavati gli utility score per le vie/modalità di somministrazione: è stato assunto che, rispetto alla somministrazione per os del DFP e del DFX, a quella s.c. della DFO si associa un burden maggiore in termini di quality of life. Sono stati presi in considerazione l'impiego delle risorse sanitarie, i costi dei farmaci (costi 2010/2011) e le utility associate agli eventi avversi (EA). Altri assunti sono stati: peso del paziente 63 kg (il peso è stato fatto variare nelle analisi di sensibilità entro lo spettro del peso dei bambini e degli adulti); dosaggi a cui si associa una diminuzione intermedia della concentrazione sierica della ferritina (SFC; l'impatto di altri dosaggi è stato preso in esame nell'analisi di sensibilità); per i pazienti che hanno sviluppato cardiopatia è stato considerato una severità di grado NYHA I, senza incremento di costo; costo della gestione della talassemia uguale per tutti i regimi di trattamento; i regimi di trattamento sono stati ritenuti capaci di esercitare effetti confrontabili sulla SFC e sulla concentrazione epatica di ferro, inoltre, data la difficoltà di correlare questi outcome con morbilità e mortalità cardiaca, questo assunto non è stato fatto variare nell'analisi di sensibilità; a causa della mancanza di dati sull'efficacia del DFX sulla morbilità e mortalità cardiaca, le frequenze degli eventi cardiaci (compresa la morte) sono state quelle osservate con la DFO; uguale rischio di morte per gli stati del modello corrispondenti al paziente in vita, poiché i dati di morbilità e mortalità sono stati ottenuti da studi separati; uguale valore delle utility associati alla somministrazione del DFP del DFX; uguale compliance per i regimi a confronto, data la mancanza di solidi dati a favore di differenze.

Il modello ha permesso di calcolare i costi e i quality-adjusted life years (QALY) per ciascun regime di trattamento. Il costo per QALY è stato scelto come outcome primario.

In Tabella 1 sono riportati i costi e i QALY per paziente ricavati per i regimi di trattamento presi in esame. Rispetto a tutte le opzioni, la terapia con il DFP è risultata quella a cui si associano sia i costi complessivi più contenuti sia il maggior guadagno in termini di QALY, ed è pertanto la strategia di trattamento dominante. Rispetto sia alla terapia di associazione sia a quella con la DFO, il trattamento con il DFX è risultato quello a cui si associa il maggior guadagno in termini di QALY, ma al prezzo di un costo maggiore, con conseguente incremental cost effectiveness ratio (ICER) di, rispettivamente, 36141£ e 42923£. L'ICER per la terapia di associazione vs quella con la DFO è risultato 59093£.

Tabella 1. Costi e QALY per paziente relativi a regimi di terapia chelante presi in esame

Valore ribassato <sup>a</sup> (valore non ribassato)	Costo totale (£)	Analisi del caso base		Analisi incrementale	
		QALY	Costo (£)	QALY	ICER (£)
DFP	27191	3,918			
(Ferriprox <sup>®</sup> )	(29093)	(4,192)			
DFO	72442	3,006	45251	-0,912	Dominato
(generico)	(77457)	(3,213)	(48364)	(-0,979)	(dominato)
Terapia di associazione	86647	3,246	14205	0,240	59093
(92708)	(92708)	(3,473)	(15251)	(0,260)	(58664)
DFX	107363	3,819	20716	0,573	36141
(Exjade <sup>®</sup> )	(114795)	(4,083)	(22087)	(0,610)	(36224)

<sup>a</sup>I costi e i QALY sono stati ribassati del 3,5%, come da linee guida UK Treasury

Scenario 1. Rispetto a tutti i trattamenti, quello con il DFP è risultato il più vantaggioso in termini di QALY e di cost saving e, pertanto, è la strategia dominante in questo scenario. Gli ICER per il confronto terapia con il DFX vs terapia di associazione o vs DFO sono stati, rispettivamente, 34817£ e 42635£, mentre l'ICER per il confronto terapia di associazione vs DFO 63394£.

Scenario 2. Anche per questo scenario, in confronto a tutti i trattamenti, quello con il DFP è stato quello con il maggior guadagno in termini di QALY e di cost saving. Gli ICER per il confronto terapia con il DFX vs terapia di associazione o vs DFO sono risultati, rispettivamente, 35229£ e 42923£, mentre per il confronto terapia di associazione vs DFO 70174£.

Scenario 3. Il trattamento con il DFP è risultato quello dominante anche in questo scenario, producendo, rispetto alle altre opzioni, un guadagno maggiore in termini di QALY e di cost saving. Gli ICER per trattamento con il DFX vs terapia di associazione o vs DFO sono risultati, rispettivamente, 34161£ e 42701£, mentre l'ICER per terapia di associazione vs DFO è stato 76605£.

Scenario 4. Ancora, il trattamento con DFP è risultato quello dominante con, rispetto alle altre opzioni, un maggior vantaggio in termini di QALY e di cost saving. Gli ICER per la terapia con il DFX vs terapia di associazione o vs DFO sono risultati, rispettivamente, 83385£ e 83770£, mentre l'ICER per la terapia di associazione vs quella con la DFO è stato 84687£.

Analisi di sensibilità One-Way. Per il confronto DFP vs DFX, la variazione di nessun parametro ha determinato ICER 0£, il che significa che la terapia con DFP è la strategia dominante in tutti gli scenari. Per il confronto DFP vs DFO o vs terapia di associazione, i principali driver di costo-efficacia sono stati i valori delle utility associati alla via di somministrazione. La terapia con il DFP è comunque risultata la strategia dominante anche al variare dei valori delle utility. Il valore dell'ICER ha teso all'infinito quando i valori delle utility associate alla somministrazione sono stati uguali, la DFP è risultata l'opzione di trattamento meno costosa.

Analisi di sensibilità Two-Way: è stata fatta per valutare l'impatto della variazione del dosaggio del DFP in confronto alle altre opzioni di trattamento. L'analisi ha dimostrato che il trattamento con il DFP è stato la strategia dominante indipendentemente dal dosaggio.

Analisi di sensibilità probabilistica: è stata fatta per considerare l'incertezza dei parametri. Il trattamento con il DFP è risultato il più costo-efficace in tutti gli scenari. La verosimiglianza per la costo-efficacia del trattamento con il DFP a una soglia di willingness-to-pay di 20000£ per QALY è stato: Caso Base, 99,86%; Scenario 1, 99,86%; Scenario 2, 99,84%; Scenario 3, 99,82%; Scenario 4, 99,34%.

Questa analisi farmacoeconomica dimostra che nel contesto dello UK NHS, tra i trattamenti disponibili per la gestione dell'accumulo di ferro cronico dei pazienti con  $\beta$ -talassemia, quello con DFP è il più costo-efficace. L'impiego del DFP da parte di questi pazienti potrebbe comportare un sostanziale cost saving.

Parole chiave: agenti ferro-chelanti,  $\beta$ -talassemia, analisi di cost-utility.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato da ApoPharm Inc. Gli autori sono dipendenti di ApoPharm Inc o di Abacus International.

Riferimento bibliografico:

Bentley A. et al. Cost-utility analysis of deferasiprone for the treatment of  $\beta$ -thalassaemia patients with chronic iron overload: a UK perspective. *PharmacoEconomics* 2013; 31: 807–822.

---

- Dispositivi Medici in Evidenza -

---

**Influenza dei dispositivi di rilascio sull'efficacia dell'inalazione del fluticasone propionato: uno studio comparativo in pazienti con asma stabile**  
A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

L'asma bronchiale è caratterizzato da infiammazione cronica ed aumentata iperresponsività delle vie aeree portando a sintomi quali sibilo, tosse e dispnea. Nell'ultima parte dello scorso secolo, la prevalenza di asma è aumentata regolarmente, non solo nei paesi con uno stile di vita occidentale, ma anche nei paesi in via di sviluppo. È stato stimato che circa 300 milioni di persone nel mondo soffrano di asma e il numero dei soggetti affetti è destinato a salire a 400 milioni nel 2025; l'asma comporta ogni anno circa 500.000 ricoveri e circa 250.000 morti sono attribuibili a questa patologia. In India, l'asma rappresenta un problema significativo e, nonostante i dati epidemiologici per determinare correttamente la prevalenza di asma nel Paese siano pochi, uno studio multicentrico condotto da Asthma Epidemiology Study Group of Indian Council of Medical Research ha determinato una prevalenza di asma bronchiale in soggetti adulti pari a 2,38% (Aggarwal et al., Indian J Chest Dis Allied Sci; 2006:48, 13-22).

I corticosteroidi per via inalatoria sono i farmaci più efficaci per il trattamento dell'asma e rappresentano la terapia di prima linea per tutti i pazienti con patologia cronica, indipendentemente dalla severità della stessa. È stata dimostrata la loro capacità nel ridurre la sintomatologia, la frequenza e la severità del peggioramento e la mortalità dovuta all'asma. Il vantaggio maggiore di una terapia inalatoria è che il farmaco è rilasciato direttamente nelle vie aeree garantendo una concentrazione locale maggiore con una riduzione significativa di effetti collaterali sistemici.

I corticosteroidi per la somministrazione inalatoria sono commercializzati con diversi dispositivi di rilascio che possiedono differenti proprietà di deposizione a livello polmonare, precisione di dosaggio in vivo e variabilità della dose.

Dato il ruolo fondamentale dei corticosteroidi somministrati per via inalatoria nel trattamento antinfiammatorio dell'asma, questo studio è stato condotto per valutare l'efficacia relativa del fluticasone propionato somministrato attraverso i sistemi di rilascio più utilizzati in India (DPI dry powder inhaler, MDI metered dose inhaler, MDI-S metered dose inhaler with spacer e nebulizzatori) a pazienti adulti affetti da asma bronchiale cronico.

Questo studio prospettico della durata di un mese è stato condotto da Marzo ad Aprile 2013, coinvolgendo pazienti affetti da asma bronchiale cronico, provenienti dal Rajiv Gandhi Institute of Medical Sciences in India; sono stati coinvolti soggetti di entrambi i sessi con un'età compresa tra i 18 e i 65 anni e una storia di asma bronchiale di almeno 6 mesi, compreso il periodo dello studio stesso. Sono stati considerati affetti da asma bronchiale cronico quei soggetti che presentavano una serie di caratteristiche, come definito dall'American Thoracic Society nel 1987, tra cui una precedente storia che permetteva di ipotizzare asma bronchiale; nessun peggioramento nonché utilizzo di corticosteroidi durante il mese precedente; un valore basale di FEV1 (forced expiratory volume) inferiore all'80% rispetto al valore previsto; aumento del valore di FEV1 uguale o superiore al 12% e un valore di PEF (peak expiratory flow rate) uguale o superiore al 20% rispetto al valore basale, entrambi valutati 15 minuti dopo la somministrazione di una terapia con broncodilatatori.

I dispositivi utilizzati per lo studio sono stati: Flohale Rotacaps quale DPI (Cipla), Flohale Inhaler quale MDI (Cipla), Zerostat V Spacer quale MDI-S (Cipla), RedyMist come nebulizzatore (Meher Health Care Corp.).

Sono stati, invece, esclusi pazienti con una precedente storia di ipersensibilità al fluticasone propionato nonché pazienti sottoposti ad una qualsiasi terapia per l'asma nelle 4 settimane precedenti l'inizio dello studio; sono state inoltre escluse donne incinte e in fase di allattamento, soggetti con patologie epatiche, cardiache, renali e respiratorie nonché pazienti

con infezione del tratto respiratorio superiore o sinusite nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento nello studio. Sono stati, infine, esclusi soggetti fumatori (>10 pacchetti/anno) e pazienti sottoposti a immunoterapia nel caso in cui questa abbia richiesto un cambiamento di dosaggio nelle 12 settimane precedenti l'inizio dello studio.

Complessivamente nello studio sono stati coinvolti 48 pazienti; durante il follow up, 2 di questi hanno abbandonato lo studio dopo la seconda visita, altri 2 pazienti dopo la terza visita e 5 pazienti dopo la quarta visita. Nessuno dei pazienti è andato incontro a un peggioramento dell'asma durante il periodo dello studio; essendo stati, infine, esclusi ulteriori 9 pazienti, sono stati analizzati i dati dei rimanenti 39 (25 maschi e 14 femmine).

Ventitre pazienti (58,9%) avevano un'età compresa tra 18-40 anni, 14 (35,9%) tra 41-60 anni e 2 pazienti (5,1%) tra 61-65 anni; l'età media dei partecipanti allo studio era di 39,3 anni.

Le valutazioni del grado di severità dell'asma nei pazienti durante lo studio hanno confermato che i pazienti arruolati erano realmente affetti da asma bronchiale cronico e stabile, senza aver subito nessun peggioramento della malattia durante il periodo di osservazione. Non sono state, inoltre, osservate differenze significative nei valori di PEF e di PEFr prima della somministrazione di fluticasone.

Allo stesso modo, non sono state registrate variazioni significative nei parametri di FEV1 e FVC (forced vital capacity), nonché del rapporto FEV1/FVC, prima del trattamento farmacologico.

Un'ora dopo la somministrazione di fluticasone attraverso l'inalatore DPI (testato nella 2<sup>a</sup> settimana), MDI (3<sup>a</sup> settimana), MDI-S (4<sup>a</sup> settimana) e nebulizzatore (5<sup>a</sup> settimana) è stato osservato un significativo aumento del PEFr ( $p < 0,001$ ) per tutti i dispositivi utilizzati. I valori sono risultati più alti in seguito all'uso di nebulizzatore (40-52%), seguito dal DPI (36-50%), MDI-S (33-50%) e MDI (32-50%), tuttavia queste differenze non sono risultate statisticamente significative ( $p = 0,77$ ).

Un'ora dopo la somministrazione di fluticasone si è anche registrato un significativo aumento nei valori del parametro FEV1; anche se la percentuale del cambiamento per questo parametro era maggiore nel caso di somministrazione con nebulizzatore, non sono, comunque, risultate riscontrabili differenze significative nei valori di FEV1 dopo la somministrazione del farmaco con i diversi dispositivi. Anche i valori relativi al parametro FVC un'ora dopo la somministrazione del farmaco risultavano significativamente aumentati; questi valori risultavano più alti nel caso di somministrazione con MDI-S, seguito da nebulizzatore, MDI e DPI, ma comunque le differenze non raggiungevano significatività statistica.

Infine, anche il rapporto FEV1/FVC valutato a un'ora dalla somministrazione di fluticasone risultava significativamente aumentato e, anche per questo parametro, le differenze riscontrate con l'utilizzo dei diversi dispositivi non sono risultate statisticamente significative.

Non essendo presenti, in India, precedenti studi, di confronto tra i diversi dispositivi di rilascio del fluticasone nell'asma bronchiale cronico, questo studio ha rappresentato, quindi, il primo tentativo di comparare gli effetti del fluticasone rilasciato attraverso diversi dispositivi, rivelando che questi hanno un effetto simile sulla funzionalità polmonare in pazienti con asma bronchiale cronico stabile. Un'ora dopo la somministrazione di fluticasone, infatti, i parametri di valutazione della funzionalità polmonare hanno mostrato un aumento significativo indipendentemente dal tipo di dispositivo utilizzato.

In conclusione, il fluticasone propionato rilasciato dai diversi dispositivi (DPI, dry powder inhaler MDI, metered dose inhaler MDI-S, metered dose inhaler with spacer e nebulizzatore) esercita gli stessi effetti sulla funzionalità polmonare di pazienti con asma bronchiale cronico e questi possono essere considerati interscambiabili, ma dipendenti dalla disponibilità, dal costo e dalla compliance del paziente.

Parole chiave: asma bronchiale, dispositivi di rilascio, fluticasone propionato

Conflitto d'interesse: nessun conflitto d'interesse dichiarato

Riferimento bibliografico:

Kolasani BP, Lanke VM, Diyya S, Influence of Delivery Devices on Efficacy of Inhaled Fluticasone Propionate: A Comparative Study in Stable Asthma Patients, J Clin Diagn Res 2013 Sep; 7(9):1908-12. doi: 10.7860/JCDR/2013/6705.3348.

**Ricostruzione del legamento crociato anteriore con sistema di fissazione femorale a sospensione corticale**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Il successo della ricostruzione del legamento crociato anteriore dipende dalla tecnica chirurgica adottata, dalla scelta dell'innesto e dalle proprietà meccaniche del dispositivo in termini di tenuta e integrazione del graft. Studi recenti hanno dimostrato che il corretto posizionamento del tunnel femorale e tibiale ripristina meglio la cinematica nativa del ginocchio, permettendo un'appropriata tensione dell'innesto in tutto l'arco del movimento. I sistemi di fissazione del graft, oltre a mantenere un appropriato posizionamento del tunnel, devono offrire una capacità di fissazione sufficiente ad assicurare che la tensione dell'innesto sia conservata fino all'integrazione biologica nell'osso nativo. In studi di biomeccanica, i sistemi a sospensione corticale a lunghezza fissa come EndoButton (Smith&Nephew Inc, Andover, MA, USA) hanno evidenziato di essere dispositivi validi per la fissazione di innesti di tessuti molli, in termini di riduzione dello scivolamento dell'innesto, ma di risultare di non facile inserzione dal punto di vista chirurgico. Infatti, un errore da parte del chirurgo nella creazione del tunnel, in termini di profondità, può determinare l'impossibilità di passare la placchetta del dispositivo attraverso la corteccia femorale laterale o un'insufficiente lunghezza dell'innesto nel tunnel femorale per l'incorporazione biologica. L'Arthrex TightRope RT (Arthrex Inc., Naples, FL, USA) ed il ToggleLoc con ZipLoop (Biomet Inc., Warsaw, IN, USA) sono sistemi di fissazione femorale a sospensione corticale con lunghezza del loop di sospensione modificabile dopo inserzione e, quindi, adatti a qualsiasi tunnel massimizzando la quantità di tendine presente nel tunnel. Questi presentano, come svantaggio, il rischio di un allungamento del loop dopo fissazione biologica, allentamento dell'innesto e conseguentemente fallimento chirurgico.

Scopo del presente studio è stato i) valutare l'integrità meccanica ad alto carico ciclico di TightRope e ToggleLoc in condizioni fisiologiche rispetto al dispositivo a lunghezza fissa EndoButton CL Ultra, e ii) determinare se la legatura dei due fili del loop influisce sullo stiramento dei dispositivi TightRope e ToggleLoc in seguito a carico ciclico.

Gli esperimenti, condotti in laboratori del San Antonio Military Medical Center di Fort Sam Houston e dell'University of Texas di San Antonio (Texas, USA), sono stati eseguiti con il dinamometro servo idraulico MTS Insight 5 provvisto di una cella di carico di 5 kN e con una piastrina tonda d'acciaio di spessore pari a 5 mm a cui è stato praticato un foro di 4,5 mm al fine di mimare il tunnel osseo, dove è stato inserito il dispositivo in studio. I fili liberi del loop del dispositivo sono stati attaccati ad una barra collegata col dinamometro mantenendoli perpendicolari alla piastrina fissata alla base del piano di lavoro, al fine di eseguire le prove su ogni sistema a sospensione secondo quanto raccomandato dal produttore nelle istruzioni d'uso. Ogni dispositivo è stato sottoposto ad un carico ciclico di 4500 cicli a 10-250 N e poi ad un carico di rottura. I sistemi di fissazione femorale con loop a lunghezza regolabile sono stati, inoltre, valutati sia in presenza che in assenza di legatura dei due fili del loop.

Dopo 4500 cicli di tensione a carico variabile i sistemi Arthrex TightRope RT, Biomet ToggleLoc e EndoButton CL Ultra hanno subito uno spostamento totale, rispettivamente, pari a  $42,45 \pm 7,01$  mm,  $5,76 \pm 0,35$  mm e  $1,34 \pm 0,03$  mm ( $P < 0,001$ ). Il dispositivo Arthrex TightRope ha raggiunto il fallimento clinico per 3 mm di stiramento dopo pochi cicli ( $1349 \pm 316$ ) rispetto al Biomet ToggleLoc ( $2576 \pm 73$ ;  $P < 0,001$ ) mentre l'EndoButton non ha subito alterazioni. La legatura dei due fili del loop ha ridotto significativamente, dopo 4500 cicli, lo stiramento dell'Arthrex TightRope a  $13,36 \pm 1,86$  mm ( $P < 0,037$ ). Le prove di carico di rottura hanno evidenziato, inoltre, una significativa differenza per l'Arthrex TightRope ( $809,11 \pm 52,94$  N) rispetto agli altri due dispositivi ( $P < 0,001$ ) che sono risultati paragonabili.

In conclusione, lo studio evidenzia che i sistemi di fissazione femorale con loop a lunghezza regolabile subiscono un significativo stiramento del loop durante il carico ciclico, dovuto in parte ad uno scivolamento della sutura nel loop. Quest'alterazione potrebbe essere la causa di un allungamento dei tempi di fissazione biologica dell'innesto con conseguente ritardata guarigione ed instabilità del ginocchio.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Parole chiave: legamento crociato anteriore, sospensione corticale, innesto.

Riferimento bibliografico:

Barrow AE, et al. Femoral Suspension Devices for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Do Adjustable Loops Lengthen? Am J Sports Med. 2013; doi: 10.1177/0363546513507769.

### Registri per dispositivi medici impiantabili in Europa

A cura del Dott. Dario Botti

Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo incremento nell'industria del dispositivo medico, dovuto anche ad un significativo progresso nei campi della miniaturizzazione, computerizzazione e molecolarizzazione. Con l'aumento nella quantità e nella diversità di device disponibili sul mercato anche il numero degli incidenti correlati al loro utilizzo ha iniziato a crescere, come riportato dalle diverse Autorità Nazionali Competenti (NCAR), che hanno registrato una vera e propria impennata di segnalazioni dal 2007 al 2011/2012.

Proprio a seguito dei recenti incidenti relativi alle protesi mammarie "PIP" e alle protesi ortopediche "MoM", le difficoltà sorte nella diffusione degli avvisi di sicurezza all'interno dell'Unione Europea, che consigliavano il recall dei pazienti coinvolti e interventi di sostituzione delle protesi in questione, hanno stimolato gli autori dello studio a fare un punto della situazione relativamente ai registri dei dispositivi medici impiantabili in Europa, classificandoli per struttura e caratteristiche.

L'articolo è basato su una review di database come PubMed, Medline e CRD York e la ricerca è stata effettuata durante Marzo e Aprile 2012 e Dicembre 2012. Le informazioni utilizzate per la categorizzazione sono state: la raccolta dei dati di base (nome del registro, scopo, località), la data di inizio del registro, la presenza di eventuali donazioni da enti pubblici o privati, i destinatari dei report, il tipo di informazioni raccolte, la tipologia degli accessi e la presenza di informazioni relative a valutazioni di costo-efficacia del dispositivo. Unico criterio di inclusione è stato: registro di impianti su base nazionale o regionale nell'UE e in Svizzera.

Protesi mammarie e altri tipi di impianti sono stati selezionati per l'analisi.

Al termine del lavoro sono stati identificati 1126 articoli, 67 di questi, relativi a interventi di artroplastica, impianto di stent e pacemaker; 34 articoli sono stati aggiunti grazie alla ricerca manuale, mentre 101 articoli sono stati utilizzati per la review sistematica dei registri.

I registri identificati hanno riportato diverse intenzioni d'uso: sono stati formulati su base locale, regionale e, soprattutto, statale; la maggior parte di essi rientrano nella campo degli impianti cardiovascolari e ortopedici, 12 dei quali nella sola Germania.

Esistono aree geografiche che raccolgono dati per un massimo di tre tipologie di dispositivi medici impiantabili, mentre per alcuni Paesi nemmeno per una.

Nel campo del cardiovascolare esistono registri dell'European Working Group on Cardiac Pacing (EWGCP) e dell'Implantable Cardiac Device (ICD) and Pacemaker (PM) Register della Società Europea di Cardiologia; inoltre alcuni registri si focalizzano su disturbi specifici, come il Western Denmark Heart Registry. Nel campo delle protesi ortopediche è da sottolineare che esiste un registro per quasi tutte le nazioni europee: ci sono registri per artroplastica del ginocchio e dell'anca, nella maggior parte dei casi nell'Europa del Nord, come Svezia e Danimarca, oppure associazioni che riuniscono più registri (European Arthroplasty Register, International Society for Arthroplasty Registers).

Sono stati identificati altri registri nel campo di stimolatori cerebrali, impianti cocleari, di retina, odontoiatrici, mammari, penieni, drug-depot, anche se in molti casi è difficile o impossibile identificare dei registri ad-hoc.

I risultati dimostrano che c'è ancora molto da migliorare, soprattutto perché è ormai cosa nota che i registri hanno un effetto positivo per la sicurezza del paziente, la qualità e la valutazione costo-efficacia tanto quanto gli studi effettuati pre-marketing. Come riportato precedentemente la maggioranza dei registri è individuabile nel settore cardiovascolare in quasi tutti i paesi europei, grazie anche alla presenza di categorie e associazioni che spingono i sanitari nella creazione e nella registrazione degli interventi effettuati.

I primi registri sono stati creati nel 1975-1979 in Svezia e nel 1980 in Finlandia, nel campo delle protesi ortopediche. Il registro svedese era stato infatti creato per comprendere a fondo le problematiche intercorrenti gli interventi di protesi d'anca e cercare di migliorare i risultati a lungo termine.

La qualità di un registro di device impiantabili dipende dalla qualità dei dati inseriti: in primo luogo è importante focalizzare lo scopo di raccolta di un dato, identificare gli utilizzatori e il personale coinvolto nell'inserimento dei dati, individuare i parametri che permettono di ottenere dei risultati utili e rispettare la privacy dei dati inseriti.

Seguendo i dati dei registri per protesi ortopediche un registro dovrebbe contenere: dati relativi alla struttura ospitante, tipo di operazione effettuata, specialisti coinvolti nelle procedure chirurgiche, dettagli relativi alla protesi e alla salute del paziente, informazioni relative al tipo di intervento e al reparto di cura.

Molto importanti si sono dimostrati i dati epidemiologici del paziente, infatti nei registri scandinavi è possibile sottolineare come negli ultimi 20 anni un report puntuale degli interventi chirurgici protesici abbia contribuito a ridurre le procedure di revisione dell'impianto di protesi.

I registri sono infatti un fondamento del processo di regolazione del mercato e dell'utilizzo dei dispositivi medici e in questo contesto uno strumento di primaria importanza per manager e decision-maker.

L'articolo dimostra che ci sono un numero limitato di review sui registri e che manca un sistema centralizzato di monitoraggio a livello europeo, anche se a seguito del caso delle protesi mammarie si è iniziata una revisione delle direttive europee sulla dispositivivigilanza. Questo è un primo passo verso la creazione di un'agenzia regolatoria trasparente e di qualità. Comunque i risultati dimostrano una carenza di trasparenza per quanto riguarda numero, scopo, strutturazione e qualità dei registri: questo punto è un aspetto cruciale, infatti il registro può diventare un sistema di controllo e di vigilanza identificando e notificando il rischio per paziente. I registri dovrebbero fornire i dati di base per valutare e comparare la qualità degli impianti, consentire una veloce scoperta delle problematiche di lotto e difetti seriali, valutare le complicazioni a breve e a lungo termine. I registri potrebbero ridurre il lasso di tempo tra la commercializzazione di un dispositivo pericoloso e il suo ritiro dal mercato.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: registri, dispositivi medici impiantabili, sicurezza del paziente

Riferimenti bibliografici:

Niederlander C. et al., Registries of implantable medical devices in Europe. Health Policy 2013; 113: 20-37.

---

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008  
ISSN 2282-474X

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
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. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Martina Fragni (Università di Brescia) 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 Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) 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](http://sifcese@comm2000.it).

---

### DISCLAMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che

le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([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.

---

## RI CEZIONE 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.

---

---