



Newsletter numero 136 del 15.12.2013

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

- Dosaggio della lamotrigina in pazienti gravide con disordine bipolare
- Trattamento con metformina in pazienti non diabetici affetti da malattia coronarica (studio CAMERA, *Coronary Atherosclerosis: MEtformin for insulin ResistAnce*)
- Interventi multifattoriali per migliorare l'adesione al trattamento e le misure di prevenzione secondaria dopo dimissione ospedaliera in soggetti con diagnosi di sindrome coronarica acuta
- Età, obesità addominale e livelli basali di proteina C reattiva ad elevata sensibilità sono correlati alla risposta ad ezetimibe/simvastatina in termini di livelli plasmatici di lipoproteine a bassa densità, lipoproteine non ad alta densità e apolipoproteina B in pazienti con sindrome metabolica
- Supplementazione con selenio nella chemioprevenzione del tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC): risultati ottenuti dallo studio clinico randomizzato (ECOG 5597) di fase III, condotto in doppio cieco e controllato con placebo
- Le sostituzioni (*switch*) tra i farmaci antipsicotici per diminuire il carico degli eventi avversi in pazienti schizofrenici
- Edoxaban vs warfarin in pazienti con fibrillazione atriale: *Studio ENGAGE AF-TIMI 48*
- Effetto della profilassi con palivizumab sul successivo sviluppo di respiro sibilante ricorrente nei neonati pretermine

Dosaggio della lamotrigina in pazienti gravide con disordine bipolare*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

La U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'uso della lamotrigina, un farmaco antiepilettico, nel trattamento dei disordini bipolari. La lamotrigina ha un rischio teratogenico inferiore rispetto a quello degli altri anticonvulsivanti ed è consigliata alle donne epilettiche in età fertile. Si è a lungo creduto che la gravidanza sia un periodo della vita nel quale le pazienti sono protette dal disordine bipolare, ma una serie di evidenze ha dimostrato che non solo non lo sono, ma che il rischio di ricaduta è più alto nel post-partum.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare i livelli serici di lamotrigina in gestanti con disordine bipolare trattate con lamotrigina in monoterapia. I livelli serici di lamotrigina sono stati valutati anche nel post-partum, durante l'allattamento e comparati con i livelli di lamotrigina presenti nel latte e nel siero dei neonati.

Durante questo studio osservazionale, effettuato all'Università di Pittsburgh, sono state arruolate 8 donne affette da disturbo bipolare di tipo I che, dopo consulto con il loro psichiatra, avevano accettato di assumere lamotrigina durante la gravidanza. Criteri di esclusione sono stati l'abuso di sostanze negli ultimi 6 mesi, una positività urinaria per sostanze d'abuso (tranne la cannabis), l'assunzione di farmaci della classe teratogena D o X che non fossero farmaci antimaniacali. Le pazienti sono state arruolate entro la ventesima settimana di gravidanza. I livelli di lamotrigina sono stati valutati alla settimana di gravidanza 20, 30 e 36 e 2, 12 e 30 settimane dopo il parto. I livelli di lamotrigina sono stati valutati anche durante il parto e nel siero derivante dal cordone ombelicale. Dal momento che la lamotrigina lega poco le proteine plasmatiche, è stata valutata la lamotrigina totale e non quella libera presente nel siero. Sono stati valutati anche diversi parametri nei sette neonati per i quali le madri hanno firmato il consenso.

Tutti i neonati sono nati a termine, sani e senza malformazioni congenite. Le scale di valutazione dello sviluppo infantile (*Bayley Scales of Infant Development*) erano nei limiti della norma. Alla nascita, tutti i bambini erano all'interno del range dei percentili normali di crescita (tra il quinto e il sessantaduesimo percentile). Un solo bambino ha avuto lievi problemi dopo la nascita. In particolare, 48 ore dopo il parto il neonato ha mostrato difficoltà all'allattamento al seno ed è stato ricoverato con ittero e disidratazione, risolti con le terapie standard. All'età di 12 giorni il neonato mostrava una lieve ipotonia, poi risolta. In nessuno dei neonati è stato osservato rush. Solo due pazienti assumevano esclusivamente lamotrigina. Le altre pazienti assumevano anche antidepressivi (SSRI e SNRI), antipsicotici o benzodiazepine. Due madri avevano assunto carbamazepina, interrotta nel primo trimestre. Le dosi di lamotrigina erano tra 100 e 300 mg. L'aggiustamento del dosaggio durante la gravidanza o il post-parto è stato effettuato dallo psichiatra della paziente in funzione dei sintomi della paziente stessa, inclusi mania, ipomania e depressione. In tre pazienti è stato necessario aumentare il dosaggio di lamotrigina durante la gravidanza (aumento medio di 50 mg).

Il rapporto tra i livelli serici e la dose di lamotrigina è risultato più basso durante la gravidanza e il parto che nel post-parto ed è stato diverso in una stessa paziente e tra le pazienti. In particolare, in cinque pazienti il rapporto è stato più basso durante la gravidanza che nel post-parto. In 2 pazienti, il rapporto ha raggiunto i livelli più bassi nel terzo trimestre, mentre in una paziente sono stati osservati i livelli più alti nel terzo trimestre. In due pazienti è stato osservato un aumento consistente del rapporto durante la gravidanza, anche se i livelli del rapporto erano comunque inferiori a quelli osservati nel post-parto. Nelle pazienti alle quali è stato prescritto un aumento del dosaggio, questo è avvenuto tra il termine del secondo trimestre e l'inizio del terzo, in seguito ad un peggioramento sintomatologico osservato nel corso del secondo trimestre. Nonostante una di queste pazienti abbia raggiunto una concentrazione serica di lamotrigina di 10,26 mg/ml alla terza settimana successiva al parto, la paziente non ha mostrato segni di tossicità. Nel post-parto i livelli di lamotrigina sono complessivamente aumentati rispetto al dosaggio serico alla baseline (da una diminuzione del 30% a un aumento del 640%). Il rapporto tra i livelli serici e la dose di lamotrigina nelle prime quattro settimane dopo il parto sono risultati, in media, 4 volte superiori rispetto ai livelli di baseline durante la gravidanza.

Per quattro madri sono stati valutati i livelli serici materni e quelli del cordone ombelicale. Tutte e quattro non avevano modificato recentemente i dosaggi della lamotrigina e dunque erano allo steady-state plasmatico della lamotrigina. I livelli medi di lamotrigina nel cordone ombelicale sono stati il 66% (range 38%-152%) dei livelli di lamotrigina nel siero materno al momento del parto.

Per quattro madri sono stati valutati i livelli serici materni e neonatali durante le prime 5 settimane di allattamento al seno. La dose di lamotrigina assunta era compresa tra i 100 e i 300 mg. I livelli serici di lamotrigina nel neonato sono risultati in media uguali al 32% (range 18%-46%) dei livelli di lamotrigina nel siero materno.

In seguito allo studio effettuato e agli altri dati di letteratura, gli autori concludono che la madre è a rischio di ricaduta durante la gravidanza a causa dei bassi livelli serici di lamotrigina dovuti ad un alto metabolismo e a rischio di tossicità dopo il parto. Dunque propongono:

- 1) Prima del concepimento, occorre valutare con attenzione la dose di lamotrigina e quantificarne i livelli serici. Questi tendono a diminuire progressivamente nel corso della gravidanza e di solito raggiungono il minimo durante il terzo trimestre anche se tale diminuzione è diversa in ciascuna paziente.
- 2) Avvisare le pazienti che la gravidanza è a rischio di una potenziale ricaduta ed educare la paziente ad utilizzare strumenti capaci di rilevare l'eventuale presenza di sintomi maniacali o depressivi.
- 3) Valutare i livelli serici di lamotrigina ogni 4 settimane ed aumentare il dosaggio della lamotrigina del 20-25%.
- 4) Per portare a termine efficacemente questo aggiustamento del dosaggio è auspicabile una collaborazione con l'ostetrica.
- 5) Se il dosaggio della lamotrigina viene aumentato di almeno quattro volte durante la gravidanza, tale dosaggio deve essere ridotto proporzionalmente e progressivamente al massimo entro 3 giorni dal parto. In alternativa, l'abbassamento della dose può essere basato sul dosaggio serico della lamotrigina, effettuato ogni 1-2 settimane.
- 6) La diminuzione del dosaggio deve essere progressiva e tornare ai livelli precedenti il concepimento. Se noto il livello serico prima del concepimento, adeguare il dosaggio in modo da ottenere un livello serico uguale al precedente.
- 7) Un neonato che prende il latte da madre trattata con lamotrigina deve essere monitorato in modo assiduo.

Non è noto quale sia il livello serico necessario per un effetto terapeutico della lamotrigina. D'altra parte è noto che nelle pazienti epilettiche mantenere i livelli serici simili a quelli prima della gravidanza risulta efficace nel prevenire l'epilessia.

Una delle possibili cause della diminuzione dei livelli di lamotrigina durante la gravidanza è l'aumento degli estrogeni responsabili dell'aumento dei livelli dell'enzima Uridina difosfato-glucuronosiltransferasi 1A4 (UGT1A4) responsabile al 90% della reazione di coniugazione della lamotrigina. Questo è confermato da una delle donne studiate che ha mostrato una diminuzione del 30% dei livelli di lamotrigina dopo avere iniziato un trattamento estrogenico anticoncezionale tredici settimane dopo il parto. Lo scarso numero di pazienti studiate non permette di raggiungere conclusioni definitive sull'argomento ma sottolinea, ancora una volta, l'estrema variabilità soggettiva.

Le modifiche della concentrazione serica di lamotrigina durante la gravidanza in donne con disordine bipolare sono simili a quelle descritte in letteratura per le gestanti epilettiche in trattamento con lamotrigina. I livelli serici di lamotrigina tendono a diminuire progressivamente nel corso della gravidanza e di solito raggiungono il minimo durante il terzo trimestre anche se l'entità della diminuzione è diversa in ciascuna paziente.

Parole chiave: Lamotrigina, disturbo bipolare, gravidanza

Riferimenti bibliografici

Clark CT et al. Lamotrigine Dosing for Pregnant Patients With Bipolar Disorder. Am J Psychiatry 2013; 170:1240-1247.

Trattamento con metformina in pazienti non diabetici affetti da malattia coronarica (studio CAMERA, Coronary Atherosclerosis: METformin for insulin ResistAnce)

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

La Metformina, un ipoglicemizzante orale sicuro e poco costoso, è in grado di ridurre il rischio cardiovascolare in pazienti affetti da Diabete Mellito di tipo 2 (DM2). Questo farmaco è in grado di migliorare l'assetto lipidico in pazienti dislipidemici e di ridurre la concentrazione di biomarker infiammatori ed emostatici, suggerendone un possibile beneficio per l'apparato cardiovascolare anche in pazienti non diabetici.

Scopo dello studio era valutare l'effetto sul rischio cardiovascolare della metformina somministrata a pazienti non affetti da DM2. In particolare, viene studiato l'effetto della metformina sulla progressione dello spessore dell'intima-media della carotide in pazienti non diabetici con malattia coronarica.

Si tratta di uno studio in doppio cieco, placebo controllato, condotto in un singolo centro (Glasgow Clinical Research Facility – Glasgow, UK). Sono stati arruolati pazienti che assumevano statine e a cui non fosse stato diagnosticato un DM2, ma che avessero un'anamnesi positiva per malattia coronarica e una circonferenza addominale sopra i limiti di normalità. I criteri di inclusione erano: età compresa fra 35 e 75 anni, malattia coronarica precedente (sindrome coronarica acuta, bypass coronarico, angiografia positiva per malattia coronarica), circonferenza addominale ≥ 94 cm negli uomini e ≥ 80 cm nelle donne, terapia cronica con statina (i gruppi non sono stati aggiustati per tipo e dose della statina). I criteri di esclusione erano: gravidanza ed allattamento allo *screening*, donne in premenopausa che non adottassero un'adeguato metodo contraccettivo (contraccettivi orali o im), DM2 o HbA1c $\geq 7,0\%$ (53mmol/mol) o glicemia a digiuno $\geq 7,0$ mmol/L allo *screening*, sindrome coronarica acuta nei 3 mesi precedenti, classe funzionale NYHA (New York Heart Association) pari a 3 o 4, angina non controllata, non adeguata funzionalità epatica e renale, ipersensibilità alla metformina, condizione patologica acuta (disidratazione, infezione severa, shock, scompenso cardiaco acuto), sospetta ipossia tissutale. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a blocchi di 4 a ricevere metformina 850mg due volte al giorno o placebo. Il *follow up* è stato di 18 mesi. L'*end point* primario era rappresentato dall'aumento medio dello spessore intima-media (cIMT) del tratto distale della carotide comune dopo 18 mesi nella popolazione *intention-to-treat* modificata. Un'immagine ecografica in modalità B-Mode delle arterie coronarie è stata ottenuta al basale, a 12 e 18 mesi. Gli *end point* secondari erano: cambiamenti del *Carotid Plaque Score* (CPS, ottenuto dalle misurazioni in sei punti diversi a livello di carotide comune, bulbo e carotide interna), andamento glicemico (HbA1c, glicemia a digiuno, insulinemia e *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* [HOMA-IR]*), assetto lipidico, proteina C reattiva ad alta sensibilità ed attivatore tissutale del plasminogeno.

Sono stati screenati 356 pazienti, di cui solo 173 sono stati arruolati (86 randomizzati a metformina vs 87 a placebo). Le caratteristiche di base della popolazione erano simili nei due gruppi. L'età media era di 63 anni. Sessantaquattro su 82 (78%) pazienti del gruppo randomizzato a ricevere metformina vs 68 su 85 (80%) del gruppo placebo sono stati aderenti alla terapia. Diciannove pazienti del gruppo metformina vs 10 del gruppo placebo hanno ridotto le somministrazioni ad una sola volta/die. Il cIMT basale era pari a 0,717mm ($\pm 0,129$) ed il CPS medio a 2,43 ($\pm 1,55$). L'aumento medio del cIMT non differiva in modo significativo nei due gruppi (si è registrata una crescita dello spessore pari a 0,007mm/anno; 95% IC, -0,006 – 0,020; $p=0,92$). In entrambi i gruppi, dopo 18 mesi, il cIMT medio era aumentato significativamente (0,024mm per anno [95% IC, 0,014 – 0,033] per il gruppo metformina vs 0,017 per anno [95% IC, 0,008 – 0,026] del placebo). Anche la variazione del CPS non differiva significativamente nei due gruppi (0,01 per anno; 95% IC, -0,23 – 0,26; $p=0,92$). I pazienti che assumevano metformina avevano valori inferiori di HbA1c, insulinemia, HOMA-IR e attivatore tissutale del plasminogeno vs placebo, ma non c'era differenza significativa nei valori di colesterolo totale, HDL, non-HDL e trigliceridi, di proteina C reattiva ad alta sensibilità o di glicemia a digiuno nei due gruppi. Si sono verificati 138 eventi avversi in 64 pazienti randomizzati a metformina vs 120 in 60 del gruppo placebo. Diarrea, nausea e vomito si sono manifestati più frequentemente nel gruppo metformina vs placebo (28 vs 5). Si sono registrati

41 eventi avversi gravi (14 in 11 del gruppo metformina vs 27 in 18 del gruppo placebo), nessuno durante il *follow up*.

Concludendo, si può affermare che la metformina non ha alcun effetto sul cIMT, così come sul CPS medio, e uno scarso o nullo effetto su diversi marker surrogati di danno cardiovascolare in pazienti non diabetici che abbiano un elevato rischio cardiovascolare e che stiano assumendo statine.

Lo studio è gravato da alcuni limiti. Come suggerito dall'editoriale di accompagnamento all'articolo, gli *end point* selezionati dagli autori non sono i più opportuni: scarse sono le evidenze che mostrano un'associazione diretta fra miglioramento del cIMT ed *outcome*; così come deboli sono le prove sperimentali che dimostrano un effetto diretto della metformina sul cIMT. Infine, la numerosità campionaria era scarsa.

Parole chiave: Metformina, malattia coronarica, rischio cardiovascolare.

Bibliografia

Preiss D et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *The Lancet Diab Endocrinol*, Nov 7, 2013, doi:10.1016/S2213-8587(13)70152-9.

Lexis CPH. Metformin for cardiovascular disease: promise still unproven. *The Lancet Diab Endocrinol*, Early Online Publication, Nov 7, 2013. doi:10.1016/S2213-8587(13)70171-2.

Note

* *Glicemia a digiuno (mmol/L) x insulinemia a digiuno (mU/L) / 22,5.*

Interventi multifattoriali per migliorare l'adesione al trattamento e le misure di prevenzione secondaria dopo dimissione ospedaliera in soggetti con diagnosi di sindrome coronarica acuta

A cura del Dott. Concetta Rafaniello

L'aderenza al trattamento cardioprotettivo ed, in particolare, all'assunzione di statine, β -bloccanti, ACE inibitori o bloccanti i recettori dell'angiotensina e farmaci antiaggreganti dopo la dimissione ospedaliera per sindrome coronarica acuta risulta spesso insufficiente. Studi di coorte e studi basati su dati di popolazione indicano che la mancata aderenza al trattamento cardioprotettivo in pazienti con infarto miocardico acuto comporta un aumento dell'incidenza, a 1 anno e a lungo termine, della mortalità.

Al fine di valutare l'efficacia di interventi multipli utili per migliorare l'adesione al trattamento cardioprotettivo, è stato condotto uno studio clinico randomizzato multicentrico.

Lo studio è stato condotto presso 4 Centri Medici del Dipartimento del *Veterans Affairs* (Denver, Colorado; Little Rock, Arkansas; Seattle, Washington; Durham, North Carolina). La fase di reclutamento, iniziata nel luglio 2010 a Denver e Seattle, settembre 2010 a Little Rock e luglio 2011 a Durham, è terminata il 31 marzo 2012; l'ultimo *follow-up* è stato effettuato il 31 marzo 2013.

I pazienti con sindrome coronarica acuta (infarto miocardico o angina instabile) sono stati selezionati ai fini dell'eleggibilità. I criteri di esclusione sono stati i seguenti: pazienti ospedalizzati per diagnosi non cardiaca che hanno sviluppato sindrome coronarica acuta come patologia secondaria; dimissione ospedaliera programmata con assistenza domiciliare o assistenza specializzata; condizione medica non cardiaca irreversibile (es. cancro metastatico) che avrebbe potuto determinare l'uscita dallo studio o l'impossibilità di parteciparvi; mancanza di telefono o cellulare; condizione per la quale il Dipartimento del *Veterans Affairs* non potesse rappresentare la primaria risorsa di cura nel futuro; rifornimento di farmaci da una farmacia diversa da quella del *Veterans Affairs*; stato di gravidanza.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere gli interventi diversificati (*multifaceted intervention* – INT) o il trattamento standard (*usual care* – UC). Nello specifico, il trattamento multiplo ha previsto i seguenti 4 componenti:

- gestione del trattamento: al 7°-10° giorno dalla dimissione ospedaliera, il farmacista ha incontrato o parlato al paziente, valutandone i problemi clinici o gli eventi avversi e cercando di uniformare le differenze nel trattamento tra la fase pre-ospedalizzazione e la fase post-dimissione. Il farmacista ha, inoltre, provveduto a fornire ai pazienti una confezione di compresse e, trascorso un mese e accertatosi di qualsiasi nuova condizione medica del paziente o reazione avversa, ha risincronizzato le date del trattamento cardiaco in modo che tutte potessero coincidere;
- educazione del paziente: il paziente è stato informato costantemente del trattamento cui sarebbe stato sottoposto, sia alla dimissione sia alle visite effettuate alla 1^a settimana e al 1° mese;
- cure di collaborazione: il farmacista ha provveduto ad informare il medico e il cardiologo che l'assistito era stato arruolato nello studio;
- messaggi vocali: il paziente è stato regolarmente informato, attraverso dei promemoria, circa il trattamento e le nuove prescrizioni.

In corrispondenza della prima visita, effettuata prima delle dimissioni dall'ospedale, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere INT o UC. Alle dimissioni, i pazienti hanno ricevuto informazioni utili, inclusi numeri telefonici da chiamare, appuntamenti di *follow-up*, notizie sulla dieta e gli esercizi, nonché la lista dei trattamenti farmacologici e le informazioni relative agli stessi. Per i pazienti assegnati a INT, è stato fissato un appuntamento con il farmacista entro 7-10 giorni dalle dimissioni. Per i pazienti di entrambi i gruppi sono state fissate visite cliniche per 12 mesi, in corrispondenza delle quali sono state effettuate 3 misurazioni della pressione arteriosa (PA) e, di queste, ne è stato calcolato il valore medio dalle ultime due; sono stati, inoltre, prelevati campioni ematici al fine di valutare le concentrazioni di colesterolo-lipoproteine a bassa intensità (LDL-C). Se per i pazienti veniva verificato un uguale valore di C-LDL in 3 mesi, senza che vi fossero state modifiche del trattamento ipolipidemizzante, tale valore veniva utilizzato al termine dello studio come parametro di riferimento.

Fissata la potenza pari all'80%, per evidenziare una differenza del 15% nel numero di pazienti aderenti al trattamento cardioprotettivo, lo studio ha previsto l'arruolamento di 280 pazienti in 18 mesi e visite di *follow-up* per 12 mesi.

L'obiettivo primario è stato valutare la percentuale di pazienti aderenti ai regimi terapeutici cardioprotettivi (β -bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o bloccanti i recettori dell'angiotensina, clopidogrel, statine) nell'anno successivo all'ospedalizzazione. I dati, estratti dal *Central Data Warehouse* (CDW) del *Veterans Affairs*, comprendevano i nomi dei farmaci, le date delle prescrizioni e delle sospensioni dei trattamenti. L'aderenza al trattamento è stata valutata sul numero di giorni coperti durante i 365 giorni di *follow-up* disponibili per il paziente, e in base ai giorni di ricovero, alle date di sospensione del trattamento, alle modifiche del trattamento, alle prescrizioni prima dell'arruolamento e ai decessi. I giorni di ricovero sono stati esclusi, così come i giorni intercorsi tra la sospensione di un trattamento e l'inizio di un altro.

Il punteggio assegnato all'aderenza ad ogni trattamento era compreso tra 0 a 1 (aderenza perfetta) e ne è stata calcolata una media per tutte le classi terapeutiche e per tutti i giorni considerati. I pazienti risultavano aderenti quando l'aderenza era $> 0,80$.

L'obiettivo secondario ha previsto il raggiungimento di valori *target* della PA ($< 140/90$ mmHg; per pazienti con diabete o insufficienza renale cronica il valore *target* di PA era $< 130/80$ mmHg) e delle concentrazioni di C-LDL (< 100 mg/dl) al 12° mese. Infine, l'ultimo obiettivo ha incluso la valutazione dei casi di ospedalizzazione per infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica e tutte le cause di mortalità. Il manifestarsi di ospedalizzazione per infarto miocardico è stata verificata attraverso l'*International Classification of Diseases Ninth Revision* (ICD-9) code 410*. Le procedure di rivascolarizzazione coronarica (intervento coronarico percutaneo con o senza innesto di *by-pass* aorto-coronarico) sono state verificate attraverso ICD-9 e i codici *Current Procedural Terminology* (CPT)**.

Le analisi sono state effettuate attraverso l'approccio *intent-to-treat*. Il *t-test* non appaiato è stato usato per confrontare le variabili continue, mentre il *test* χ^2 è stato usato per confrontare le variabili categoriche tra gli interventi multipli e le cure standard. Infine, il *long-rank test* è stato usato per confrontare il rischio della prima ospedalizzazione per infarto miocardico,

rivascolarizzazione o decesso. L'intera proporzione di giorni considerata è stata confrontata tra i due gruppi attraverso il *Wilcoxon rank sum test*. Nelle analisi di sensibilità sono stati, inoltre, valutati i cambiamenti delle concentrazioni di C-LDL e della PA dal valore basale alla visita di *follow-up*, nonché i cambiamenti di C-LDL e l'aderenza al trattamento con statine.

È stata, inoltre, condotta un'analisi dei costi, calcolando la mediana e gli intervalli degli interquartili, per entrambe le tipologie di trattamento, dei costi e dell'utilizzo.

Un *Internal Safety Committee* e l'*Health Services Research and Development Service National Data Safety Management Board* ha monitorato l'eventuale comparsa di reazioni avverse e la correlazione di queste con i trattamenti somministrati.

Dei 789 pazienti inizialmente considerati, 361 sono risultati eleggibili e 253 sono stati randomizzati a ricevere i trattamenti (129 al trattamento multiplo e 124 alla terapia standard). Il 98% dei pazienti era di sesso maschile; l'età media era 64 anni. Circa la metà dei pazienti è risultata affetta da diabete (45%), mentre 2/3 mostravano una storia di malattia arteriosa coronarica. Nel corso dell'ospedalizzazione, circa il 40% dei pazienti di ciascun gruppo è stato sottoposto ad un intervento coronarico percutaneo. Inoltre, è risultato che per i pazienti in UC standard era maggiore la probabilità di essere sottoposti ad un intervento chirurgico di *by-pass* coronarico (17,1% vs 6,7%; $P = 0,02$).

Il primo obiettivo dello studio era il raggiungimento dell'aderenza al trattamento con le principali 4 classi di farmaci utilizzate (statine, β -bloccanti, ACE inibitori o bloccanti i recettori dell'angiotensina e farmaci antiaggreganti), che è risultata buona per i pazienti sottoposti ad INT rispetto al gruppo UC (89,3% vs 73,9%; $P = 0,003$). Nello specifico, la migliore *compliance* è stata riscontrata nei trattamenti con statine (93,2% vs 71,3%; $P < 0,001$), ACE inibitori o bloccanti i recettori dell'angiotensina (93,1% vs 81,7%; $P = 0,03$) e clopidogrel (86,8% vs 70,7%; $P = 0,03$). Per i β -bloccanti, la *compliance* è risultata simile tra i due gruppi (88,1% vs 84,8%; $P = 0,59$).

Per quanto concerne gli obiettivi secondari, non sono state evidenziate differenze significative dei valori pressori tra i pazienti ($P = 0,23$) o di C-LDL ($P = 0,14$); le differenze nei valori della PA (58,6% vs 48,9%), nella riduzione della pressione sistolica (-12 vs -4 mmHg) e della pressione diastolica (-5 vs -3 mmHg) non sono infatti risultate statisticamente significative. Circa il 37% dei pazienti non è stato sottoposto ad una visita di *follow-up*; tali pazienti, mancanti di dati di laboratorio e, dunque, dei valori delle concentrazioni di C-LDL, sono risultati meno aderenti al trattamento con statine rispetto agli altri (74% vs 96%; $P = 0,02$). Nel complesso, non vi sono state differenze significative nei cambiamenti delle concentrazioni di C-LDL tra il gruppo INT e il gruppo con UC (-13 vs -12 mg/dL), così come per l'incidenza di ri-ospedalizzazioni per infarto miocardico, procedure di rivascolarizzazione e decessi.

L'intervento multiplo attuato nei pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta negli anni successivi alla dimissione ospedaliera ha effettivamente migliorato la compliance, senza, tuttavia, comportare il raggiungimento dei valori target di pressione arteriosa e colesterolemia LDL (LDL-C).

Risulta, dunque, chiaro che l'attuazione dell'INT con lo scopo di aumentare l'adesione ai regimi farmaceutici cardioprotettivi e antiaggreganti nei pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta, non ha determinato il raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Lo studio presenta una serie di limitazioni; la conduzione dello stesso presso i 4 centri medici dei *Veterans Affairs*, composti prevalentemente da uomini, ha limitato le analisi ad una popolazione che, secondo quanto riportato in altri studi clinici, potrebbe mostrare un'aderenza al trattamento inferiore alla popolazione femminile. Inoltre, la valutazione della *compliance*, piuttosto che essere effettuata attraverso il calcolo del numero di pillole assunte da ciascun paziente, ha tenuto conto del *refill* (la nuova fornitura di pastiglie, ndr) effettuato dai farmacisti, il che non ha garantito che i pazienti abbiano effettivamente assunto quei farmaci; lo studio, inoltre, non ha tenuto conto del precedente grado di aderenza alle cure da parte dei pazienti arruolati. Infine, non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi nei valori di PA e C-LDL, sebbene le analisi di sensibilità condotte abbiano suggerito una notevole riduzione della pressione sistolica e diastolica nei pazienti che ricevevano INT.

In conclusione, occorrono studi supplementari per meglio comprendere il reale impatto del miglioramento dell'adesione al trattamento sui potenziali risultati clinici.

Parole chiave: interventi multipli, aderenza al trattamento, sindrome coronarica acuta.

Riferimento bibliografico:

P. Michael Ho et al. Multifaceted Intervention to improve medication Adherence and Secondary Prevention Measures After Acute Coronary Syndrome Hospital Discharge. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2013.12944, Published online November 18, 2013.

Note:

* La classificazione ICD (dall'inglese *International Classification of Diseases; in particolare, International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death*) è la classificazione internazionale delle malattie e dei problemi correlati, stilata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO). L'ICD è uno standard di classificazione per gli studi statistici ed epidemiologici, nonché valido strumento di gestione di salute e igiene pubblica.

** CPT: set di codici gestito dall'American Medical Association che descrive i servizi medici, chirurgici e diagnostici ed è progettato per comunicare informazioni uniformi su servizi sanitari e procedure tra medici, programmatori, pazienti, organizzazioni di accreditamento e finanziatori per scopi amministrativi, finanziari e di analisi.

Età, obesità addominale e livelli basali di proteina C reattiva ad elevata sensibilità sono correlati alla risposta ad ezetimibe/simvastatina in termini di livelli plasmatici di lipoproteine a bassa densità, lipoproteine non ad alta densità e apolipoproteina B in pazienti con sindrome metabolica

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La sindrome metabolica (SM) colpisce circa il 35% della popolazione degli Stati Uniti e risulta associata ad un incremento del rischio cardiovascolare (CV) e cardiometabolico. I principali fattori eziologici alla base della SM sono l'obesità addominale e l'insulino-resistenza ai quali si associano uno stato pro-trombotico/pro-infiammatorio, l'ipertensione e la dislipidemia aterogena. Altri fattori come inattività fisica, età, sbilancio ormonale, predisposizione genetica/etnica possono influire in maniera variabile allo sviluppo della sindrome. Diverse linee guida considerano di fondamentale importanza la riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) e forniscono specifiche raccomandazioni su valori *target* da raggiungere in base alla classe di rischio del paziente. La terapia con statine è ritenuta fondamentale per ridurre i livelli di C-LDL, tuttavia molti pazienti, in particolare quelli ad alto rischio, difficilmente raggiungono i valori di colesterolemia *target* raccomandati. La risposta al trattamento ipocolesterolemizzante con statine varia notevolmente tra i pazienti ad alto rischio CV e tale variabilità è stata imputata a fattori genetici, demografici od a preesistenti condizioni patologiche come diabete e SM. Nel trial clinico (*Vytorin in Metabolic Syndrome*

[VYMET]) l'associazione ezetimibe/simvastatina si è dimostrata superiore rispetto alla sola atorvastatina nel ridurre i livelli di C-LDL, nel migliorare l'assetto lipidico generale e nel ridurre i livelli di proteina-C reattiva ad alta sensibilità (*high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP*) in pazienti con SM ad alto rischio CV (*Am J Cardiol.* 2009;103:1694-1702).

La presente analisi ha valutato la correlazione esistente tra le caratteristiche di base del paziente e la risposta a farmaci ipocolesterolemizzanti, in termini di modifiche dell'assetto lipidico, dell'hs-CRP, di ottenimento di prefissati livelli di C-LDL e di colesterolo non HDL, in soggetti arruolati nello studio VYMET.

In questo studio vengono descritti i risultati di una analisi multivariata post-hoc dello studio di 6 settimane, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli VYMET, nel quale 1128 soggetti maschi e femmine di età compresa tra 18 e 79 anni con ipercolesterolemia e SM venivano arruolati e trattati con la dose iniziale di ezetimibe/simvastatina 10/20 mg o di atorvastatina (10 mg o 20 mg), o con il dosaggio alternativo di ezetimibe/simvastatina 10/40 mg o atorvastatina 40 mg. I pazienti arruolati erano o a rischio CV elevato/moderato senza lesioni aterosclerotiche o a rischio CV elevato con lesioni aterosclerotiche. Per la diagnosi di SM

venivano utilizzati i criteri proposti dall' *AHA/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement* e doveva includere 3 dei seguenti parametri: circonferenza addominale ≥ 40 pollici (101,5 cm) nei maschi o ≥ 35 pollici (89 cm) nelle femmine, trigliceridi (TG) ≥ 150 mg/dL, C-HDL < 40 mg/dL nei maschi o C-HDL < 50 mg/dL nelle femmine, pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHG o trattamento antipertensivo, glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL o trattamento farmacologico ipoglicemizzante. I pazienti a rischio moderatamente alto (livello di rischio a 10 anni per patologia CV dal 10% al 20%) e i pazienti ad alto rischio senza lesioni aterosclerotiche (diabete o fattori di rischio molteplici ed un livello di rischio a 10 anni per patologia CV $> 20\%$) dovevano presentare al baseline valori di C-LDL ≥ 100 mg/dL. I pazienti ad alto rischio con concomitante patologia CV o lesioni aterosclerotiche dovevano presentare al baseline valori di C-LDL ≥ 70 mg/dL. Dei 1128 soggetti dello studio, 678 erano stati trattati con atorvastatina in monoterapia (10, 20 o 40 mg) e 450 con ezetimibe/simvastatina (10/20 o 10/40 mg). Le caratteristiche demografiche, lipidiche sieriche, lipoproteiche e di hs-CRP erano simili tra i vari regimi di trattamento tra i pazienti a rischio CV moderatamente elevato/elevato e tra i pazienti ad alto rischio con patologia aterosclerotica. È stata utilizzata l'analisi multivariata allo scopo di identificare i fattori capaci di influenzare il grado in percentuale del cambiamento dal baseline in lipidemia, lipoproteine e hs-CRP. Il trattamento con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg o 10/40 mg rispetto ad atorvastatina 10, 20 o 40 mg era associato ad una maggiore riduzione statisticamente significativa dei valori di LDL-C, non C-HDL, apoB, colesterolo totale, e di tutti i rapporti tra lipidi e lipoproteine esaminati. L'associazione ezetimibe/simvastatina risultava inoltre associata a significativi cambiamenti dal baseline dei livelli di trigliceridi e C-HDL, mentre non si osservavano cambiamenti significativi dei livelli di C-VLDL o di hs-CRP, o per gli incrementi di apoAI. In aggiunta, età ≥ 65 anni (versus ≤ 65 anni), obesità addominale (circonferenza addominale ≥ 40 pollici (101,5 cm) nei maschi o ≥ 35 pollici (89 cm) nelle femmine), bassi livelli al baseline di hsCRP (< 1 mg/dL) erano predittori significativi di maggiore riduzione dei livelli di C-LDL, non C-HDL, apoB, colesterolo totale, C-VLDL, trigliceridi, C-LDL, e di tutti i rapporti lipidi lipoproteine ma non per HDL-C e apoAI. L'obesità addominale era inoltre associata a minore riduzione dell'hsCRP. L'origine etnica era associata con cambiamenti dal baseline dei livelli di colesterolo totale/C-HDL (-32.4%, -27.8% e -33.9%) e non C-HDL/HDL-C (-41.4%, -35.9%, e -42.6%) rispettivamente per i soggetti bianchi, neri ed altri gruppi; tuttavia i neri rappresentavano un campione relativamente piccolo (atorvastatina, n=45; ezetimibe/simvastatina, n=30) ed anche gli altri gruppi etnici (atorvastatina n=125; ezetimibe/simvastatina, n=87). L'associazione tra caratteristiche dei pazienti al baseline ed ottenimento dei targets raccomandati dal *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* per i valori di C-LDL (< 70 e < 100 mg/dL) e non-C-HDL (< 100 e < 130 mg/dL) veniva valutata mediante analisi multivariata. I risultati di tale analisi mostravano che il trattamento con ezetimibe/simvastatina era significativamente associato ad un migliore ottenimento dei valori target di C-LDL e non C-HDL rispetto ad atorvastatina alle dosi specifiche di comparazione. L'età ≥ 65 anni (vs ≤ 65 anni) era inoltre associata con un significativo migliore ottenimento dei valori target di C-LDL e non C-HDL. La presenza di obesità addominale era un fattore predittivo di migliore ottenimento di valori di non C-HDL < 130 mg/dL, inoltre più bassi livelli basali di hs-CRP erano associati a maggiore ottenimento dei valori di C-LDL < 70 mg/dL e di non C-HDL < 100 mg/dL. Come previsto, bassi livelli al baseline di C-LDL erano associati ad un migliore ottenimento dei valori target di C-LDL < 70 mg/dL e < 100 mg/dL. Inoltre, più bassi livelli al baseline di non C-HDL determinavano un migliore ottenimento di valori target di C-LDL < 70 mg/dL, di C-LDL < 70 mg/dL e < 100 mg/dL in base alla classe di rischio, e di non-C-HDL < 100 e < 130 mg/dL. La SM, pressione arteriosa, glicemia a digiuno, o i terzili dell'indice HOMA-IR*, non erano predittivi di alcuna risposta ai trattamenti con ezetimibe/simvastatina o atorvastatina. La capacità di ridurre il C-LDL non dipendeva dal numero di fattori di rischio di SM presenti nel paziente.

Età, obesità addominale e livelli basali di hsCRP sono i fattori che possono influenzare la capacità di modifica dell'assetto lipidico del trattamento con ezetimibe/simvastatina o atorvastatina in pazienti affetti da sindrome metabolica con rischio CV moderatamente elevato/elevato, tuttavia il maggiore effetto dell'associazione ezetimibe/simvastatina rispetto alla monoterapia con atorvastatina rimane marcato.

Parole chiave: Obesità addominale, Atorvastatina, Ezetimibe/simvastatina; Sindrome metabolica.

Conflitto di interesse: il lavoro è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme Corp. Numerosi Autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende Farmaceutiche

Riferimento bibliografico:

Robinson JG et al. Age, abdominal obesity, and baseline high-sensitivity C-reactive protein are associated with low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B responses to ezetimibe/simvastatin and atorvastatin in patients with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Lipidology* (2013) 7, 292-303.

Note

*Il modello di valutazione omeostatico (HOMA-IR) è utilizzato per ottenere una stima della sensibilità all'insulina e della funzione beta-cellulare utilizzando come unici 2 parametri la glicemia a digiuno e il dosaggio simultaneo dell'insulina o del C-peptide.

Supplementazione con selenio nella chemioprevenzione del tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC): risultati ottenuti dallo studio clinico randomizzato (ECOG 5597) di fase III, condotto in doppio cieco e controllato con placebo

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il tumore al polmone è una delle principali cause di morte e richiede, pertanto, un trattamento preventivo urgente. Tuttavia, i fattori multipli che contribuiscono alla cancerogenesi del polmone e l'elevata eterogeneità della patologia complicano lo sviluppo di strategie preventive efficaci. Tra i principali fattori predisponenti la patologia figurano il fumo (responsabile del 70-90% dei casi), la dieta e, talvolta, mutazioni di un singolo gene. La chemioprevenzione primaria, secondaria e terziaria risulta di fondamentale importanza, rispettivamente, nella prevenzione del cancro in adulti sani ad alto rischio, nel ritardare o bloccare lo sviluppo del cancro in lesioni precancerose ed, infine, nel prevenire lo sviluppo di tumori secondari in pazienti precedentemente trattati.

Numerosi studi hanno mostrato l'efficacia della chemioprevenzione primaria e secondaria con vitamina B₁₂, acido folico, aspirina, celecoxib e isoprostolo e del trattamento chemiopreventivo con selenio, β-carotene e vitamina E, associato quest'ultimo ad una ridotta incidenza di mortalità in pazienti con tumore esofageo squamoso e tumore gastrico adenomatoso. Anche in uno studio clinico effettuato dal *National Prevention of Cancer Trial*, che ha arruolato 1.312 pazienti affetti da carcinoma cutaneo, il trattamento con selenio è stato associato ad una riduzione significativa della comparsa di tumore al polmone. Tali risultati sono stati confermati anche al *follow-up*, effettuato dopo circa 7,9 anni (*JAMA* 276:1957, 1996; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 1285, 2002).

Al fine di valutare l'efficacia della supplementazione con selenio nel ridurre l'incidenza di comparsa di un secondo tumore primario (second primary tumor, SPT) in pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) al primo stadio, è stato condotto uno studio clinico randomizzato (ECOG 5597) di fase III, in doppio cieco e controllato con placebo.

Lo studio ha, inoltre, valutato la tossicità qualitativa e quantitativa della somministrazione giornaliera di selenio e ha confrontato l'incidenza di specifici tumori, di mortalità da cancro e la sopravvivenza complessiva dei pazienti in seguito a terapia con selenio o placebo.

I criteri di eleggibilità sono stati i seguenti: età ≥ 18 anni; resezione chirurgica di NSCLC agli stadi Ia o Ib da 6-36 mesi (con esclusione dei tumori carcinoidi); stadio patologico confermato da prelievi e dalla resezione di almeno un linfonodo mediastinico; radiografia del torace o tomografia computerizzata effettuate ≤ 8 settimane prima della registrazione senza alcun segno di tumore al polmone; assenza di tumori concomitanti o precedenti, fatta eccezione per tumori cutanei localizzati non melanoma; assenza di metastasi o lesioni sincrone; funzionalità epatica normale; analisi di laboratorio effettuate nelle 8 settimane precedenti la registrazione; valori dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)* di 0 o 1.

Prima della registrazione si richiedeva la somministrazione (> 3 volte a settimana per 4 settimane consecutive) di supplementi di selenio ≥ 70 µg; tale somministrazione veniva

successivamente sospesa per 1 mese. Per supplementi di selenio $\leq 70 \mu\text{g}$, si richiedeva il proseguimento della terapia fino al momento della registrazione.

La *compliance* è stata valutata durante la fase di rodaggio (fase *run-in*), durata 4 settimane, attraverso il calcolo delle pillole assunte ($\geq 75\%$) e la lettura dei diari dei pazienti. I fattori di stratificazione sono stati i seguenti: fumo (fumatore attuale, fumatore in precedenza, non fumatore), sesso e stadio della patologia. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 2:1 compresse giornaliere di selenio $200 \mu\text{g}$ o placebo per 8 cicli (1 ciclo = 6 mesi), per 4 anni. Il selenio e il placebo sono stati forniti da *Cypress System* e distribuiti dal *Proclinical Pharmaceutical Services*.

Su un totale di 1.960 pazienti da registrare nella fase *run-in*, più del 90% di essi ($n=1.764$), avrebbe dovuto mostrare un'aderenza al trattamento per poter accedere alla randomizzazione nei due gruppi. Lo studio è stato designato al fine di ottenere una riduzione del 40% dell'incidenza di SPT al polmone (da 2/100 anni-persona a 1,2/100 anni-persona). E' stata, inoltre, stimata una potenza del 80%, per osservare un numero di casi di SPT pari a 180.

I dati al giugno 2011 sono stati valutati secondo il principio *intent-to-treat*. Per determinare il tempo di comparsa di SPT, la probabilità di sopravvivenza complessiva e libera dall'evento, è stato utilizzato il metodo *Kaplan-Meier***.

Dopo attenta valutazione della Commissione per il Monitoraggio dei Dati (*Data Monitoring Committee*, DMC) è risultato fortemente improbabile, mediante un'analisi *ad interim* condotta nell'ottobre 2009, un significativo beneficio con la supplementazione di selenio. La stessa DMC ha, pertanto, deciso di sospendere il trattamento dei pazienti con selenio e di passare alla fase di *follow-up*.

Lo studio ha inizialmente arruolato 1.772 pazienti e, di questi, 1.561 (età media = 66 anni) sono stati randomizzati, in rapporto 2:1, tra ottobre 2000 e novembre 2009, a ricevere placebo ($n = 521$) o selenio ($n = 1040$) per 48 mesi.

L'analisi *ad interim*, condotta nell'ottobre 2009, ha evidenziato la comparsa di 83 casi di SPT al polmone (1,91/ 100 anni-persona nel gruppo trattato con selenio vs 1,36/ 100 anni-persona nel gruppo trattato con placebo), anche se l'incidenza superiore nel gruppo trattato con selenio non è risultata significativa rispetto al placebo. La sopravvivenza libera dall'evento è stata del 72% nel gruppo trattato con selenio vs 78% del gruppo trattato con placebo.

Al giugno 2011, sono stati riportati 252 casi di SPT in 224 pazienti (1 paziente ha sviluppato 4 differenti carcinomi a cellule basali, 3 pazienti hanno presentato 3 neoplasmi, 19 hanno sviluppato tumori secondari in due siti distinti, i restanti hanno presentato un SPT). L'incidenza complessiva di SPT nel gruppo trattato con selenio e in quello trattato con placebo è stata rispettivamente di 3,54/ 100 anni-persona vs 3,39/ 100 anni-persona. Di questi, 98 (da 97 pazienti) erano tumori al polmone (69 pazienti nel gruppo selenio vs 28 nel gruppo placebo), pari al 54% dell'endpoint inizialmente prefissato. L'incidenza di SPT al polmone è stata di 1,62/ 100 anni-persona nel gruppo trattato con selenio vs 1,30/ 100 anni-persona nel gruppo trattato con placebo. Il *long rank test* ha mostrato che tale differenza non è risultata significativa ($P = 0,294$).

La sopravvivenza libera dall'evento è stata definita come il tempo intercorso dalla randomizzazione all'insorgenza del SPT al polmone o alla sua ricomparsa. Nel complesso, 377 pazienti sono rientrati in tale condizione, di cui 97 con SPT al polmone e 240 con ricomparsa. Di questi ultimi, 169 provenivano dal gruppo trattato con selenio (54% locale vs 46% ricomparsa a distanza) e 71 dal gruppo trattato con placebo (61% locale, 39% a distanza). Tra i pazienti trattati con selenio, i fumatori attivi mostravano un rischio del 30% di ricomparsa o comparsa di SPT, coloro che erano stati fumatori un rischio del 24% e i non fumatori del 20%. L'incidenza a 5 anni di comparsa di SPT è stata del 74,4% (SE 1%) nel gruppo trattato con selenio e del 79,6% (SE 2,1%) nel gruppo trattato con placebo ($P = 0,69$).

La sopravvivenza complessiva (*overall survival* - OS) è stata definita come il tempo intercorso dalla randomizzazione al decesso o alla data dell'ultimo *follow-up*. La OS a 5 anni è stata del 76,8% (SE 1,6%) nel gruppo selenio e del 79,9% (SE 2,1%) nel gruppo placebo ($P = 0,154$). La distribuzione dell'OS è risultata significativamente differente in base allo stato di fumatore; nello specifico, nei fumatori attivi e nei pazienti che avevano smesso di fumare entro l'ultimo anno, il valore di OS a 3 anni è stato dell'85,5% (SE 1,7%), mentre a 5 anni è stato del 74,9% (SE 2,4%); nei non fumatori, invece, a 3 anni il valore di OS è stato del 90%, mentre a 5 anni è stato dell'83,6% (SE 3,6%). Non sono state riscontrate differenze significative nell'incidenza di SPT tra i differenti stati di fumatore ($P = 0,245$).

La tossicità, valutata nel giugno 2011, è stata riscontrata in 865 pazienti del gruppo trattato con selenio e in 477 pazienti del gruppo che assumeva placebo. Il 31% dei pazienti del primo gruppo e il 26% del secondo ha mostrato tossicità correlata al trattamento di grado 1 e 2; la tossicità di grado ≥ 3 è stata verificata nel 2% del primo gruppo e nel 3% del secondo. Un paziente nel gruppo di controllo ha presentato tossicità letale. Nello specifico, le reazioni avverse più frequentemente riscontrate sono state l'astenia (n=7, per entrambi i gruppi), l'alopecia (n=6 nel gruppo trattato con placebo vs n=4 nel gruppo trattato con selenio) e la costipazione (n=5 vs n=3).

Nel corso dello studio, sono stati riportati 44 casi di cancro cutaneo non melanoma (14 vs 13 carcinomi a cellule basali e 11 vs 6 carcinomi a cellule squamose, rispettivamente nel gruppo selenio e nel gruppo placebo).

La *compliance*, valutata al 3° mese dopo la randomizzazione per 1.239 pazienti, è risultata buona in entrambi i gruppi; il 96% dei pazienti ha affermato di aver assunto una compressa al giorno quasi sempre.

Nel giugno 2011, 29 pazienti nella fase *run-in* e 1.193 nella fase di randomizzazione hanno sospeso il trattamento. Tra i motivi che più frequentemente hanno determinato la sospensione vi sono stati il rifiuto da parte del paziente di proseguire il trattamento e la progressione della patologia. Anche in questo caso, non vi sono state differenze tra i due gruppi.

I campioni delle concentrazioni ematiche di selenio sono stati raccolti al tempo 0 (n=1.022), al 2° anno (n=375) e al 4° anno (n=194). Tali analisi sono state effettuate inizialmente dal *National Medical Services* e, dopo luglio 2004, dal *Mayo Central Laboratory for Clinical Trials*. Le concentrazioni sono state, dunque, classificate come: "al di sotto della norma"; "nella norma da 1 a 4"; "al di sopra della norma". Le concentrazioni al valore basale sono risultate normali in 647 pazienti (93,5%) del gruppo selenio e in 304 pazienti (92,1%) del gruppo placebo; sono risultate alte in 38 pazienti (5,5%) del primo gruppo e in 24 pazienti (7,3%) del secondo gruppo. Le valutazioni effettuate al 2° ed al 4° anno non hanno mostrato incrementi significativi delle concentrazioni sieriche di selenio nel gruppo trattato ($P < 0,001$).

La distribuzione complessiva della sopravvivenza libera dall'evento in 1.022 pazienti con livelli basali di selenio è risultata simile all'intera coorte in studio. La sopravvivenza libera dall'evento è stata valutata, al 5° anno, in funzione delle concentrazioni basse, normali ed elevate di selenio; rispettivamente, nei tre gruppi di concentrazioni, l'incidenza nel gruppo trattato con selenio e nel gruppo trattato con placebo è stata del $75,5 \pm 10,3\%$ vs $72,9 \pm 12,7\%$, $75,6 \pm 2,27\%$ vs $78,2 \pm 3,3\%$ e del $72,9 \pm 4,5\%$ vs $80,9 \pm 5,2\%$.

L'analisi finale dei dati dello studio ECOG non ha mostrato alcuna differenza nell'incidenza di SPT tra il gruppo trattato con selenio e il gruppo trattato con placebo (1,62 vs 1,30/ 100 anni-persona; $P = 0,294$). La sopravvivenza libera dall'evento a 5 anni è risultata inferiore, anche se non in maniera significativa, nel gruppo trattato con selenio vs placebo (74,4 vs 79,6/ 100 anni-persona; $P = 0,069$). In conclusione, i dati non suggeriscono alcun beneficio correlato all'assunzione di selenio, se non limitato ai pazienti con livelli basali bassi di selenio.

Come riportato da Dubinett SM nell'editoriale di accompagnamento, il reale beneficio associato alla supplementazione con selenio non è ancora stato chiarito. Una recente revisione di 26 studi clinici osservazionali prospettici ha indicato una riduzione della comparsa di tumore al polmone e di mortalità con assunzione di elevati livelli di selenio. Infatti, in base alle concentrazioni di selenio, vi è un differente effetto chemiopreventivo, che si configurano in una riduzione del tumore al polmone in popolazioni con basse concentrazioni di selenio o in un aumento della comparsa di tali tumori nelle popolazioni con alte concentrazioni basali di selenio.

In conclusione, il progresso nel campo della patogenesi molecolare di tale patologia condurrà ad una nuova generazione di trattamenti chemiopreventivi per il tumore al polmone.

Parole chiave: tumore del polmone non a piccole cellule, supplementazione di selenio.

Conflitti di interesse: Alcuni Autori sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Daniel D. Karp et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Chemoprevention Trial of Selenium Supplementation in Patients with Resected Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG 5597. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 4179-4187.

Steven M. Dubinett et al. Challenge and Opportunity of Targeted Lung Cancer Chemoprevention. *Journal of Clinical Oncology.* 2013; 31: 4169-4171.

Note:

*la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), nota anche come scala di Zubrod, è una scala di valutazione sanitaria dei pazienti con tumori maligni. Tiene conto della qualità della vita del paziente ed ha un punteggio che va da 0 (perfetta condizione di salute) a 5 (decesso).

Le sostituzioni (switch) tra i farmaci antipsicotici per diminuire il carico degli eventi avversi in pazienti schizofrenici

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'impiego dei farmaci antipsicotici (FA), la principale terapia farmacologica della schizofrenia, è efficace nei confronti sia dei sintomi positivi acuti sia delle recidive nel corso del trattamento di mantenimento. Esso si associa, tuttavia, a potenziali effetti avversi (EA), come sintomi extrapiramidali (SEP), aumento ponderale, anormalità metaboliche e rialzo dei livelli della prolattina. Quindi, spesso i medici sono nella posizione di dover decidere se sostituire un FA con un altro, nell'intento di diminuire questi effetti.

Lo studio vuole fornire una guida evidence-based alla sostituzione tra i farmaci antipsicotici per diminuire gli eventi avversi, in particolare quelli associati all'aumento del rischio a lungo termine per la salute.

Una ricerca in letteratura ha permesso di selezionare 45 studi, che sono stati raggruppati in 3 categorie: 1) studi clinici randomizzati e controllati sulla sostituzione tra FA (20 studi); 2) analisi secondarie di dati ottenuti in studi clinici randomizzati non sulla sostituzione tra FA, ma che forniscono informazioni rilevanti (9 studi); 3), studi non controllati sulla sostituzione tra FA (16 studi).

Raccomandazioni cliniche evidence-based

I benefici della sostituzione per le anormalità metaboliche sono i più evidenti, quando la sostituzione avviene da farmaci a più alto rischio metabolico, come l'olanzapina, a farmaci a più basso rischio, come l'aripirazolo, lo ziprasidone e il lurasidone. Per altri EA, compresi quelli extrapiramidali e il rialzo del livello della prolattina, sono disponibili evidenze (sebbene non così solide) dei miglioramenti ottenibili grazie alla sostituzione. Numerosi studi indicano che le sostituzioni comportano un modesto rischio psichiatrico, gestibile attraverso la sospensione graduale dell'antipsicotico in uso. Tra gli studi selezionati nessuno ha esaminato la sostituzione della clozapina, opzione questa che desta preoccupazione, dato che a essa si associa un rischio maggiore rispetto a quello associato alle sostituzioni tra gli antipsicotici di prima linea.

Sostituzione per le anormalità del peso o del profilo lipidico. La gran parte delle evidenze disponibili supporta la sostituzione del FA per diminuire l'eccesso di peso e/o per correggere le anormalità del profilo lipidico. Le sostituzioni possono tradursi in un miglioramento di questi parametri, senza significativi rischi di destabilizzazione del paziente. Il rischio relativo per l'aumento ponderale associato all'impiego di FA è: olanzapina > clozapina >> iloperidone > FA di prima generazione a bassa potenza > quetiapina > risperidone > paliperidone > asenapina > FA di prima generazione ad alta potenza = aripirazolo = lurasidone = ziprasidone.

Sostituzione per i SEP. Il rischio relativo per i SEP tra i FA è: FA di prima generazione ad alta potenza > FA di prima generazione a media potenza = risperidone > paliperidone > FA di prima generazione a bassa potenza = asenapina = ziprasidone > aripirazolo > olanzapina > iloperidone = quetiapina > clozapina. Benché in quest'area, rispetto ad altre, siano disponibili meno evidenze, è stata riportata una diminuzione dei SEP in pazienti le cui terapie sono state sostituite con l'impiego di quetiapina o di ziprasidone.

Sostituzione per il rialzo dei livelli della prolattina. Il rischio maggiore di rialzo dei livelli della prolattina si associa all'impiego del paliperidone e del risperidone e a seguire dei FA di prima generazione ad alta potenza; l'impiego di molti altri FA comporta un rischio più basso. Livelli minori della prolattina sono stati misurati in pazienti che hanno ricevuto la quetiapina e l'aripirazolo invece che il placebo. In uno studio in aperto controllato è stata rilevata una diminuzione dei livelli della prolattina quando i FA di prima generazione o il risperidone sono stati sostituiti con l'olanzapina. In due studi non controllati è stata rilevata una diminuzione dei livelli della prolattina quando i FA di prima generazione o il risperidone sono stati sostituiti, rispettivamente, con lo ziprasidone e l'olanzapina e con l'aripirazolo.

Riguardo la decisione di sostituzione del FA

I medici, i pazienti e i loro famigliari potrebbero attribuire un diverso valore agli *outcome* del trattamento. Ciò evidenzia la necessità di una *personalized medicine*, di assumere decisioni condivise e di realizzare una cura centrata sul paziente. Nel discutere le opzioni di trattamento è necessario che il paziente capisca il concetto dei rischi futuri. I risultati dello studio CATIE e altri indicano che i pazienti il cui trattamento originale è sostituito con uno nuovo sono a più alto rischio di sospensione (ad es., sostituiscono il nuovo trattamento con quello originale), presumibilmente per le difficoltà incontrate nell'ottimizzazione del trattamento con il nuovo farmaco, mentre coloro che non lo sostituiscono, più spesso proseguono i trattamenti loro prescritti. Essok et al., (*Am. J. Psychiatry* 2006;163:2090-2095) raccomandano di ottimizzare il trattamento in atto prima di decidere di sostituirlo.

Opzioni da considerare prima della sostituzione

L'analisi del rapporto beneficio/rischio è complicata quando la risposta sintomatica raggiunta è soddisfacente, ma si sono sviluppati problemi tali da rendere difficile il proseguimento o costituire un rischio a lungo-termine (ad es., aumento ponderale, dislipidemia). Il medico può: (1) monitorare il trattamento senza apportare cambiamenti, se giudica i benefici superiori ai rischi; (2) correggere la dose e verificare che l'efficacia sia mantenuta, così minimizzando i rischi; (3) introdurre un trattamento adiuvante (un altro farmaco, un intervento comportamentale o psicologico, come un trattamento dimagrante o un programma *cognitive-enhancing*); (4) sostituire il farmaco in uso con un altro a più basso potenziale di causare il problema. Poiché la sostituzione del FA di un paziente relativamente stabile comporta sempre qualche rischio di destabilizzazione, i medici dovrebbero tenere in considerazione altri interventi, prima di decidere di sostituire i FA.

Ottimizzazione/correzione della dose. Quando un paziente intraprende un trattamento con FA, sperimenta un problema serio che interferisce con la qualità della vita, la capacità di "funzionare" e a lungo-termine pone la sua salute a rischio. I medici dovrebbero tenere in considerazione la possibilità che con la correzione della dose il problema potrebbe essere minimizzato, pur mantenendo l'efficacia del trattamento. Se il problema è dose-dipendente la correzione della dose potrà essere d'aiuto. Ad esempio, i SEP, la sedazione, l'amenorrea, l'agitazione e l'"attivazione" possono rispondere alla correzione della dose (ad es., per l'iniziale attivazione, si può diminuire la dose nel caso dell'aripirazolo e aumentarla nel caso dello ziprasidone), mentre altri effetti, come l'aumento ponderale, in genere sono dose-indipendenti (entro l'intervallo di dosi di solito adottato per il trattamento della schizofrenia).

Interventi adiuvanti. Può essere presa in considerazione l'aggiunta di altri farmaci per trattare problemi quali: l'iniziale "attivazione" e l'insonnia (ad es., le benzodiazepine); i SEP (ad es., i farmaci anticolinergici e i β -bloccanti); l'obesità (ad es., farmaci per perdere peso, sebbene nessuno di questi sia stato né sperimentato in pazienti schizofrenici né approvato per il trattamento o la prevenzione dell'aumento ponderale da FA); le dislipidemie (ad es., le statine); il rialzo dei livelli di prolattina (ad es., aripirazolo, bromocriptina). Le preoccupazioni relative a questa opzione comprendono l'insorgenza degli EA associati ai farmaci aggiunti (ad es., deficit cognitivi nel caso dei farmaci anticolinergici), le limitate evidenze di efficacia e il potenziale di interazione tra farmaci.

Sostituire il FA con un altro FA per diminuire o minimizzare gli EA. Avendo stabilito che, verosimilmente, l'EA in questione è suscettibile al cambiamento del FA, i medici dovrebbero condurre assieme al paziente una valutazione del rapporto beneficio/rischio della sostituzione del FA.

Come realizzare la sostituzione

Selezionare il nuovo FA. I medici dovrebbe selezionare il farmaco più appropriato sia consultando il paziente sia in base alle evidenze di letteratura e ai profili farmacodinamici e farmacocinetici di ciascun farmaco.

Pianificare la sostituzione del FA. Sebbene gli studi non abbiano riscontrato, in generale, differenze negli *outcome* per le diverse strategie di sostituzione, i risultati suggeriscono che la cross-titolazione, la più graduale possibile, dovrebbe diminuire il rischio di *drop out* e di *rebound* degli effetti avversi. I medici dovrebbero pianificare sia la completa sospensione del primo farmaco sia il raggiungimento del pieno dosaggio del secondo e istruire il paziente sugli eventuali problemi di astinenza/sottrazione.

Monitorare i problemi nel corso della sostituzione del FA. I problemi che più comunemente complicano la sostituzione sono l'insonnia, la sedazione e l'ansia. I disturbi del sonno possono essere effetti *rebound* che potrebbero originare dalla sospensione di un FA più sedativo, oppure essere un problema legato al nuovo farmaco. Di solito la sostituzione per problemi legati al peso o al profilo lipidico si riscontra per i farmaci con marcata attività antistaminica e anche maggiore effetti sedativi (ad es., l'olanzapina), verso farmaci meno sedativi; pertanto, spesso all'inizio della procedura di sostituzione compaiono insonnia *rebound* e agitazione. McEvoy et al., (*J. Clin. Psychiatry* 2013;74:170-179) hanno riscontrato frequenze più basse di sostituzioni completate tra i pazienti che hanno sostituito un farmaco maggiormente sedativo con il lurasidone. Benché questo problema sia transitorio (ad es., non oltre le 2 settimane), sia i pazienti sia i familiari dovrebbero essere informati/istruiti sulla possibilità d'impiego al bisogno e a breve-termine di sedativi, al fini di favorire il successo della sostituzione. In caso di sostituzione da un D₂-antagonista più potente a uno meno potente (ad es., dal risperidone alla quetiapina o al lurasidone), potrebbe comparire discinesia da sottrazione a breve-termine, che dovrebbe essere differenziata dagli effetti del nuovo farmaco. Quando la sostituzione va verso un α_1 -antagonista ad alta affinità (ad es., l'iloperidone), i pazienti dovrebbero essere informati della possibile comparsa inizialmente di capogiri/vertigini da ipotensione. Quando la sostituzione avviene da un regime con marcate azioni anti-colinergiche (ad es., l'olanzapina, la benzotropina adiuvante), l'antagonismo muscarinico dovrebbe essere sospeso gradualmente (ad es., in 1-2 settimane) per minimizzare i sintomi da sottrazione anticolinergica.

Monitorare gli outcome. Quando la sostituzione è necessaria per motivi di sicurezza, i medici dovrebbero focalizzare l'attenzione all'efficacia, anche quando il profilo di sicurezza/tollerabilità del nuovo farmaco è più accettabile, dato che la perdita di efficacia limiterà il successo della sostituzione. Non si può essere certi dell'efficacia relativa di un nuovo farmaco prima che il paziente abbia raggiunto e mantenuto il dosaggio pieno della monoterapia per almeno 4 settimane e non è possibile valutare l'eventuale efficacia del nuovo farmaco prima che siano trascorsi alcuni mesi. Nel monitorare i problemi che hanno portato alla sostituzione, i medici dovrebbero tenere a mente che i cambiamenti si verificano entro periodi di tempo diversi dopo la sospensione del primo farmaco. Sicché, potrebbero assistere a rapidi miglioramenti per la cessazione degli effetti farmacodinamici (ad es., effetti anticolinergici, rialzo del livello della prolattina). Byerly et al., (*Schizophr. Res.* 2009;107:218-222) hanno riportato che il livello della prolattina ritorna entro valori normali in una settimana dalla sostituzione del risperidone con l'aripiprazolo. Verosimilmente, i miglioramenti del profilo lipidico e di altri parametri metabolici si manifesteranno in un tempo relativamente breve (ad es., 4-8 settimane), mentre i cambiamenti ponderali saranno in genere più gradualmente e una continua diminuzione del peso potrebbe proseguire per un periodo di ≥ 1 anno.

Problemi speciali associati alla sostituzione dalla clozapina. Le limitate ricerche in quest'area indicano che la sostituzione della clozapina con un altro FA richiede molta cautela, a causa del rischio per il paziente di sperimentare effetti da sottrazione, destabilizzazione e recidive. Ciononostante, anche questa opzione potrebbe essere presa in considerazione per quei pazienti che non hanno raggiunto una risposta soddisfacente o hanno sperimentato EA intollerabili. Alla luce dei rischi associati al trattamento con la clozapina, quando i pazienti non hanno dimostrato una buona risposta, specialmente quei pazienti privi di indicazione appropriata al trattamento in prima istanza con la clozapina (ad es., resistenza al trattamento, aggressività/ostilità, suicidalità) è possibile considerare la sostituzione. Nel caso della sostituzione della clozapina è importante adottare una cauta metodologia. Il farmaco ha proprietà anticolinergiche particolarmente accentuate e i pazienti che scalano la dose spesso sperimentano fenomeni di *rebound* colinergico, specialmente quando la clozapina è sospesa

bruscamente. L'impiego di un farmaco anticolinergico adjuvante (ad es., la benzotropina), mentre la dose della clozapina viene diminuita, può essere d'aiuto per diminuire questo problema. Inoltre, nel corso dello scalaggio della dose possono manifestarsi effetti *rebound* legati alle azioni antistaminiche e α -adrenergiche.

Nel caso di sostituzione di farmaci antipsicotici, i medici dovrebbero tenere in considerazione individualmente l'opportunità di diminuire i rischi di EA grazie alla sostituzione razionale di un FA a più alto rischio con uno a più basso. La gestione degli EA nel corso della terapia cronica antipsicotica è un ambito dove sono cruciali aspetti quali la tollerabilità, la *personalized medicine*, la condivisione delle decisioni e la cura centrata sul paziente.

Parole chiave: farmaci antipsicotici, schizofrenia, linee-guida.

Conflitto d'interesse: Gli autori dichiarano di aver ricevuto compensi per collaborazioni con aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Newcomer J.W, et al. Switching antipsychotic medications to reduce adverse event burden in schizophrenia: establishing evidence-based practice. *J. Clin. Psychiatry* 2013;74(11):1108-1120.

Edoxaban vs warfarin in pazienti con fibrillazione atriale: Studio ENGAGE AF-TIMI 48
A cura della Dott.ssa Serena Bodei

Edoxaban è un inibitore orale, diretto, reversibile del fattore Xa. Sono stati condotti diversi studi che prevedevano l'utilizzo di edoxaban: uno studio di fase II, su pazienti con fibrillazione atriale, ha mostrato la maggiore sicurezza di una singola somministrazione giornaliera di edoxaban (60 o 30 mg) rispetto a una doppia somministrazione. Inoltre è stato dimostrato che pazienti con basso peso corporeo, disfunzione renale da moderata a severa o utilizzo concomitante di un potente inibitore della glicoproteina P dovrebbero avere la dose di edoxaban ridotta del 50%. Uno studio di fase III condotto su pazienti con tromboembolismo venoso acuto, ha mostrato che edoxaban alla dose di 60 mg/die (ridotta a 30 mg in alcuni pazienti) era efficace come warfarin per la prevenzione di tromboembolismo venoso sintomatico ricorrente ed era associato con un tasso significativamente più basso di complicanze emorragiche.

In questo studio sono state paragonate due diverse dosi giornaliere di edoxaban vs warfarin in pazienti con fibrillazione atriale che presentavano rischio di stroke moderato/alto, per testare la non inferiorità di edoxaban rispetto a warfarin.

Lo studio ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) è uno studio di fase II, randomizzato, con dose variata, warfarin-controllato, in doppio cieco. E' stato condotto su 21105 pazienti con fibrillazione atriale e un rischio moderato/alto di stroke, reclutati in 1393 centri in 46 Stati. I pazienti sono stati arruolati nel periodo 19 novembre 2008 - 22 novembre 2010. I pazienti eleggibili avevano età ≥ 21 anni e fibrillazione atriale documentata nei 12 mesi precedenti la randomizzazione, un punteggio ≥ 2 nella valutazione del rischio *CHADS**, una terapia anticoagulante per la durata del trattamento.

Criteri di esclusione erano fibrillazione atriale dovuta a malattia reversibile; una ClCr stimata < 30 l/min; un alto rischio di emorragia; utilizzo di doppia terapia antiaggregante; stenosi mitrale da moderata a grave; altre indicazioni per terapia anticoagulante; sindromi coronariche acute; rivascolarizzazione coronarica o stroke entro 30 giorni prima della randomizzazione ed un'incapacità di aderire alle procedure dello studio.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere warfarin, ad una dose calcolata per ottenere un INR (*International Normalized Ratio*) compreso tra 2 e 3, o 2 dosi diverse di edoxaban, 60mg e 30mg. I pazienti già in terapia con antagonisti della vitamina K sono stati sottoposti a randomizzazione solo dopo che l'INR era ≤ 2.5 . La randomizzazione è stata

stratificata in accordo con le seguenti caratteristiche: CHADs score da 2-3 vs 4, 5 o 6 e in rispetto della necessità di riduzione della dose di edoxaban. Al momento della randomizzazione o durante lo studio, la dose di edoxaban veniva dimezzata se i pazienti presentavano una delle seguenti caratteristiche: CICr stimata da 30 a 50ml/min; peso corporeo ≤ 60 kg o un concomitante uso di verapamil, chinidina o dronedarone (inibitori della glicoproteina P). Dopo randomizzazione sono state somministrate le dosi standard di edoxaban se l'assunzione dei tre farmaci era stata interrotta o se non c'era nessun'altra ragione per ridurre la dose stessa. Ogni paziente ha ricevuto due set di farmaci in studio: edoxaban attivo ed un placebo corrispondente a warfarin oppure warfarin attivo ed un placebo corrispondente a edoxaban.

L'endpoint primario di efficacia era il tempo di comparsa del primo stroke (ischemico o emorragico) o evento embolico sistemico. Il principale endpoint di sicurezza era una diagnosi confermata di emorragia maggiore durante il trattamento, definita dalla Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi. Endpoint secondari comprendevano: stroke, evento embolico sistemico o morte per cause cardiovascolari o per altre cause. L'endpoint clinico comprende un insieme di stroke, eventi embolici sistemici, maggiore emorragia o morte; stroke invalidante, emorragia pericolosa per la vita o morte.

Le caratteristiche dei pazienti al basale erano ben bilanciate. Un paziente è stato perso al follow-up, mentre 244 hanno ritirato il consenso al follow-up; di questi, 182 non si conosce l'endpoint primario e non si sa se sono deceduti.

Dei 21105 pazienti sottoposti a randomizzazione, 21026 (99.6%) hanno ricevuto il farmaco in studio. Il 25.3% dei pazienti (5330) hanno ricevuto alla randomizzazione una dose ridotta di edoxaban o placebo, con una percentuale simile in tutti e tre i gruppi. Dopo randomizzazione, si è osservata una riduzione della dose nel 7.1% di pazienti ed un aumento nell'1.2% di pazienti, sempre con proporzioni simili tra i gruppi. La durata media del trattamento, escluse le interruzioni, è stata di 907 giorni, mentre il follow-up medio di 1022 giorni (2.8 anni). Rispetto ai due gruppi con edoxaban, un numero minore di pazienti con warfarin ha completato lo studio senza interruzione del farmaco (2421 con warfarin vs 2621 con edoxaban 60mg e 2673 con edoxaban 30mg, $P < 0.001$). In 2417, 2415 e 2309 pazienti si è osservata un'interruzione permanente prematura del farmaco in studio, rispettivamente nei tre gruppi.

Durante il trattamento, sono stati osservati stroke o eventi embolici sistemici in 232 pazienti (tasso annuo 1.5%) del gruppo warfarin, rispetto ai 182 (tasso annuo 1.18%; HR, 0.79; 97.5% [CI], 0.63-0.99; $P < 0.001$ per non inferiorità; $P = 0.02$ per superiorità) e 253 (tasso annuo 1.61%; HR, 1.07; 97.5% [CI], 0.87-1.31; $P = 0.005$ per non inferiorità; $P = 0.44$ per superiorità) pazienti dei gruppi con edoxaban, 60mg e 30mg.

Nell'analisi *intention-to-treat*, c'è stata una tendenza a favore delle alte dosi di edoxaban vs warfarin (HR, 0.87; 97.5% [CI], 0.73-1.04; $P = 0.08$) e a sfavore delle basse dosi di edoxaban vs warfarin (HR, 1.13; 97.5% [CI], 0.96-1.34; $P = 0.10$). Il tasso annuo di stroke emorragico era di 0.47% con warfarin, comparato a 0.26% (HR 0.54; 95%CI, 0.38-0.77; $P < 0.001$) con edoxaban 60mg e a 0.16% (HR 0.33; 95%CI, 0.22-0.50; $P < 0.001$) con edoxaban 30mg. Il tasso di stroke ischemico era di 1.25% con warfarin, comparato a 1.25% (HR 1.00; 95%CI, 0.83-1.19; $P = 0.97$) con edoxaban 60mg e a 1.77% (HR 1.41; 95% CI, 1.19-1.67; $P < 0.001$) con edoxaban 30mg.

Il tasso annuo di emorragia maggiore era del 3.43% con warfarin vs 2.75% con alte dosi di edoxaban (HR, 0.80; 95% [CI], 0.71-0.91; $P < 0.001$) e dell'1.61% con basse dosi (HR, 0.47; 97.5% [CI], 0.41-0.55; $P < 0.001$). Questa riduzione era significativamente maggiore tra i pazienti che hanno avuto una riduzione della dose rispetto ai pazienti mantenuti in dose standard. Il tasso annuo di emorragia maggiore gastrointestinale era maggiore con edoxaban 60mg rispetto a warfarin (1.51% vs 1.23%), ma inferiore con edoxaban 30mg (0.82%).

Le percentuali di tutti e tre gli endpoint secondari erano significativamente inferiori nel gruppo con edoxaban 60mg rispetto a warfarin, mentre non c'erano differenze significative tra edoxaban 30mg e warfarin. Il trattamento con edoxaban è stato associato con un tasso annuo inferiore di morte per cause cardiovascolari rispetto a warfarin: 3.17% per warfarin vs 2.74% (HR, 0.86; 95% [CI], 0.77-0.97; $P = 0.01$) per edoxaban 60mg e di 2.71% (HR, 0.85; 97.5% [CI], 0.76-0.96; $P = 0.008$) per edoxaban 30mg.

I tassi di eventi avversi più o meno gravi erano simili nei tre gruppi. Erano simili anche le proporzioni di pazienti con un elevato livello di enzimi epatici o con danno epatocellulare.

Nell'analisi *intention-to-treat*, il tasso di stroke o eventi embolici sistemici era inferiore con edoxaban 60mg, rispetto 30mg. Edoxaban 30mg era associato con un tasso

significativamente inferiore di tutti i tipi di emorragia. Non c'erano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il tasso di morte per cause cardiovascolari o per altre cause.

In questo studio è stato dimostrato che entrambi i regimi con edoxaban non erano inferiori a warfarin nella prevenzione dello stroke o di eventi embolici sistemici ed erano associati con tassi significativamente più bassi di emorragia e di morte per cause cardiovascolari. La dose più alta di edoxaban tendeva ad essere più efficace di warfarin.

I pazienti che non avevano precedentemente assunto antagonisti della vitamina K avevano meno stroke o eventi embolici sistemici con alte dosi di edoxaban vs warfarin, mentre le percentuali erano simili tra i pazienti che non avevano ricevuto precedentemente warfarin ed altri dicumarolici. Il concomitante uso di amiodarone o aspirina e basse dosi di edoxaban sembravano aumentare l'effetto di edoxaban. La riduzione della dose di edoxaban in pazienti con le sopra citate caratteristiche era associata con la diminuzione del rischio di emorragia in entrambi i regimi.

Parole chiave: edoxaban, warfarin, fibrillazione atriale.

Conflitto d'interesse: alcuni autori hanno ricevuto compensi da alcune Case Farmaceutiche.

Riferimenti Bibliografici:

Giugliano RP *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.

Note:

***CHADs** (*Congestive heart failure Hypertension Age Diabetes mellitus Stroke*) normalmente utilizzata per calcolare il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. Questa scala va da 0 a 6: da 0 a 1 bassi, intermedi con punteggio 2-3 ed elevati con punteggio 4-6. Si assegna 1 punto per ciascuna delle seguenti condizioni: scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete e 2 punti in caso di stroke o di attacco ischemico transiente.

Effetto della profilassi con palivizumab sul successivo sviluppo di respiro sibilante ricorrente nei neonati pretermine

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

Palivizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, diretto contro l'epitopo del sito antigenico A sulla proteina F del virus sinciziale respiratorio – Respiratory Syncytial Virus (RSV). Molti studi hanno suggerito una associazione tra l'infezione RSV nella prima infanzia e l'insorgenza successiva di respiro sibilante ricorrente. La somministrazione mensile di questo farmaco, ha dimostrato di ridurre l'incidenza di ospedalizzazione per infezione da RSV del tratto respiratorio inferiore, nei neonati pretermine.

Gli autori hanno condotto questo studio per valutare se la profilassi con palivizumab nei neonati pretermine, durante la prima stagione del RSV, riduce l'incidenza del successivo sviluppo di respiro sibilante ricorrente entro il terzo anno di vita.

Questo studio osservazionale caso-controllo, prospettico, multicentrico, ha confrontato l'incidenza del respiro sibilante ricorrente, in due gruppi di bambini: il primo consisteva di neonati pretermine (33-35 settimane di età gestazionale) che avevano ricevuto la profilassi con palivizumab durante la prima stagione del RSV, mentre nel secondo gruppo erano inclusi neonati che non avevano mai ricevuto palivizumab. Gli endpoints secondari, rappresentati dalla percentuale di bambini con ≥ 3 episodi di respiro sibilante e livelli elevati di immunoglobuline E (IgE) e dal numero medio di visite ambulatoriali e ospedalizzazioni per malattie respiratorie, sono stati misurati dopo la prima stagione di RSV e fino ai 3 anni di età. Per lo studio, sono stati arruolati i genitori dei neonati pretermine, tra luglio e dicembre 2007, in 52 centri medici del Giappone. La profilassi con palivizumab è stata decisa in base alla pratica medica locale di

ciascun ospedale ed alla preferenza dei genitori. I criteri di esclusione consistevano in peso alla nascita < 2,5 kg, presenza di malattia polmonare cronica, storia di malattia respiratoria che ha richiesto la ventilazione meccanica. I bambini che avevano ricevuto meno di 3 dosi di palivizumab nei primi 6 mesi di vita sono stati esclusi dall'analisi.

I neonati arruolati nello studio sono stati seguiti fino al terzo anno di vita. Per cercare di uniformare l'assistenza medica tra i bambini, i genitori dei bambini arruolati sono stati avvertiti di recarsi in ospedale/clinica quando i figli manifestavano sintomi simil-influenzali come tosse, sibilo, perdita di appetito o febbre. A ciascun genitore, è stata fornita una scheda, nella quale il medico, una volta valutati i bambini in base ai loro sintomi respiratori, registrava la presenza o assenza di sibilo espiratori e la loro durata. Per minimizzare gli errori dovuti alle informazioni errate da parte dei genitori, è stato richiesto l'uso di un cellulare, per fotografare la scheda in seguito alla registrazione dei dati da parte del medico. Il paziente veniva visitato dal medico un'altra volta nelle 24 ore, in modo da poter confermare se il respiro sibilante era persistito nell'arco della giornata. La fotografia della scheda con i dati aggiornati, veniva inviata tramite mail immediatamente al centro di ricerca, utilizzando un codice identificativo QR, stampato sulla scheda. Inoltre, i genitori inviavano mensilmente reports, rispondendo ad un sistema automatico tramite cellulare, circa la presenza o assenza di sibilo espiratorio dei loro bambini, il numero delle visite ospedaliere e ospedalizzazioni per malattia respiratoria, test RSV o infezione. Per misurare i livelli di IgE, sono state effettuate dei prelievi ematici, nel terzo anno di vita dei bambini. Le misure di esito espiratorio e le valutazioni cliniche sono state sviluppate secondo gli schemi prefissati nei precedenti studi epidemiologici sugli effetti a lungo termine di RSV. Un episodio di sibilo espiratorio è stato definito come ostruzione bronchiale per almeno 24 ore, preceduta da almeno una settimana senza respiro sibilante. Il respiro sibilante ricorrente, è stato definito come l'insorgenza di ≥ 3 episodi di sibilo espiratorio diagnosticati dal medico in un periodo di 12 mesi. I bambini che mostravano anche valori di IgE elevati all'età di 3 anni, sono stati identificati come popolazione ad elevato rischio di sviluppare asma atopica. Le IgE sono state determinate usando kit diagnostici in vitro ed i valori *cut off* per IgE elevate erano > 30 UI/ml e $> 0,35$ UI/ml, rispettivamente per i livelli di IgE totali e specifiche. Per l'endpoint primario, sono stati inclusi nello studio 440 neonati pretermine; di questi, 345 hanno ricevuto palivizumab durante i primi 6 mesi di vita e 95 non sono stati trattati. Per l'endpoint secondario, sono stati analizzati 333 neonati (260 trattati vs 73 non trattati). Il respiro sibilante ricorrente è stato osservato nel 6,4% e nel 18,9% dei neonati, rispettivamente trattati e non trattati [Hazard Risk (HR) 0,23; 95% CI 0,11-0,50; $p < 0,001$]. Questa differenza è rimasta significativa anche dopo l'aggiustamento per i fattori di rischio del sibilo ricorrente ($p < 0,001$). L'analisi univariata, ha rivelato un trend di riduzione dell'asma atopica nel gruppo palivizumab statisticamente significativo solo dopo l'aggiustamento per i fattori di rischio (età gestazionale, abitudine dei genitori al fumo e storia familiare di allergie; $p = 0,03$). Nel periodo di follow-up, i bambini che ricevevano la profilassi con palivizumab, riportavano un numero inferiore di visite per malattie respiratorie rispetto al gruppo non trattato (12,1 vs 14,1 visite/persona; $p < 0,001$), ma nessuna differenza nel numero di ospedalizzazioni per malattie respiratorie (0,007 vs 0,009; $p = 0,37$).

I risultati di questo studio giapponese sono in linea con quelli ottenuti in Europa o in Nord America e suggeriscono che la riduzione del respiro sibilante ricorrente con la profilassi per RSV con palivizumab è universale e non specifica di una particolare etnia o area geografica. I limiti dello studio includono: 1- potenziali errori dovuti al disegno non randomizzato (bias limitate dal fatto che l'arruolamento veniva proposto una volta che la decisione tra il trattamento e il non trattamento era già stata presa); 2- differenze nelle caratteristiche demografiche e basali complicano l'interpretazione dei dati (fattori di rischio significativamente più frequenti nella popolazione non trattata); 3- reporting bias da parte dei genitori. Il punto di forza maggiore di questo studio, è dato dall'elevata incidenza di visite follow-up (440 neonati su 444) ottenuta rispondendo ad alcune domande che venivano registrate ed inviate tramite una foto con il cellulare. I vantaggi più importanti di questo sistema erano 1- i dati di follow-up riportati dai genitori; 2- il coinvolgimento minimo dei medici nella trasmissione dei dati ed il trasferimento diretto dei dati al centro di riferimento.

La profilassi con palivizumab somministrato ai neonati pretermine (33-35 settimane di età gestazionale), è associata ad un'incidenza significativamente più bassa di respiro sibilante ricorrente durante i primi tre anni di vita rispetto al non trattamento.

I risultati di questo studio sono stati commentati in un editoriale di Meissner HC e Kimberlin DW. Secondo l'editoriale, la riduzione del respiro sibilante ricorrente tra i bambini trattati e non, è modesta: 189 bambini/1000 giorni nel gruppo non trattato rispetto a 64 bambini/1000 giorni nel gruppo con profilassi mensile fino al compimento dei tre anni. Questo equivale a dire 125 bambini in meno con sibilo ricorrente su 1000 bambini che ricevono profilassi o 12,5 bambini in meno con un episodio di sibilo, su 100 bambini per anno. Il rapporto costo-efficacia del trattamento con palivizumab, rimane controverso. Rimane il dubbio che i risultati degli studi condotti fino ad ora abbiano dimostrato un'efficacia clinica tale da giustificare il costo della profilassi. E' stato calcolato che, per 5 dosi mensili, il costo diretto totale di palivizumab per ciascun neonato, per una singola stagione è di 10665 \$. Anche non considerando il costo gli interventi che forniscono un minimo beneficio sanitario risultano difficili da giustificare soprattutto nei bambini.

Parole chiave: palivizumab, RSV, studio caso-controllo.

Conflitto di interessi: Lo studio è stato sponsorizzato da Abbott Giappone. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Yoshihara et al. *Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants.* Pediatrics 2013;132:811-18

Meissner HC and Kimberlin DW. *RSV immunoprophylaxis: does the benefit justify the cost?* Pediatrics 2013;132:915.

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

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.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF
Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: 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; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet 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), 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, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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