



Newsletter numero 191 del 14.06.2016

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

- La "real world evidence" dello scompenso cardiaco: analisi di 41.413 pazienti del database ARNO
- Efficacia e sicurezza dell'associazione ipratropio bromuro/salbutamolo rispetto alla monoterapia con salbutamolo in pazienti con asma moderata-grave: un trial clinico randomizzato
- Predittori di risposta a lungo termine all'abiraterone in pazienti con carcinoma alla prostata metastatico resistente alla castrazione: studio prospettico di coorte
- Valutazione comparativa del rischio associato ad edoxaban nel trattamento dello stroke e del tromboembolismo venoso
- Analisi dei livelli di Omega-3 ed Omega-6 in bambini con disturbo di attenzione e iperattività o autismo, e loro correlazione con i sintomi
- Efficacia, abbandono e sicurezza di darunavir/ritonavir nei pazienti infetti da HIV-1 nella pratica clinica routinaria in Italia: uno studio post-autorizzativo osservazionale
- Profilo di efficacia e tollerabilità dei beta-bloccanti in relazione all'età e al genere in pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare ridotta: risultati di una meta-analisi di dati individuali

La "real world evidence" dello scompenso cardiaco: analisi di 41.413 pazienti del database ARNO*A cura di Concetta Rafaniello*

Lo scompenso cardiaco (SC) è un importante problema di salute pubblica che colpisce ben 23 milioni di persone al mondo. Tale patologia è associata ad un'elevata mortalità e morbilità, e rappresenta una delle principali cause di ospedalizzazione nei pazienti di età superiore ai 65 anni contribuendo all'aumento della spesa sanitaria in Europa. Negli ultimi anni sono stati implementati diversi registri per descrivere in modo accurato le caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei pazienti con scompenso cardiaco. Tuttavia, i pazienti arruolati in questi registri rappresentano ancora una popolazione selezionata e, dunque, poco rappresentativa di quella generale visto che la maggior parte dei dati è relativa a pazienti che afferiscono a reparti di cardiologia per i quali sono assicurati standard elevati di assistenza sanitaria. Ad oggi, in alcuni paesi del nord Europa, sono stati condotti studi su registri amministrativi con l'obiettivo di descrivere lo stato dell'arte dello SC nel "mondo reale", tuttavia, è necessario l'aggiornamento dei dati ottenuti alla luce dell'attuale terapia dello SC, degli esiti e dei costi associati oggi a tale patologia.

In tale contesto è stato condotto uno studio osservazionale con lo scopo di delineare un'istantanea delle caratteristiche clinico-epidemiologiche dei pazienti con SC utilizzando un database Italiano, ARNO, che raccoglie dati di diverse Aziende Sanitarie Locali (ASL) per un totale di 2.500.500 soggetti.

Per la realizzazione di tale studio prospettico osservazionale sono stati utilizzati i dati di 5 ASL che partecipano all'osservatorio ARNO, ovvero un osservatorio multicentrico delle prestazioni sanitarie erogate dal SSN al singolo cittadino. In particolare, ARNO integra e raccoglie per ogni paziente i dati anagrafici, le prescrizioni ambulatoriali dei farmaci, le schede di dimissioni ospedaliere, i test di laboratorio, e le prescrizioni terapeutiche. Le schede di dimissione ospedaliera (SDO) includono informazioni sulla diagnosi primaria e secondaria. Le informazioni relative ai farmaci prescritti, quali il codice ATC, il nome del principio attivo, la denominazione e la confezione, la dose, e la data di dispensazione, sono stati ottenuti dal database dei farmaci rimborsati dal SSN.

Dal 1 gennaio 2008 al 31 dicembre 2012, da una popolazione iniziale di 2.4567.39 soggetti, è stata selezionata una coorte di 54059 pazienti ospedalizzati per SC (2,2% della popolazione complessiva), con una SDO in cui era riportato il codice ICD-9 CM (Classificazione Internazionale delle Malattie-Nona Revisione) di diagnosi primaria o secondaria di SC. Una volta dimessi i pazienti con almeno una prescrizione sono stati seguiti per un periodo di follow-up pari ad un anno. E' stata poi effettuata un'analisi di sensibilità selezionando quei pazienti che avevano SC come diagnosi primaria. Tali soggetti sono stati quindi monitorati per un anno dalla dimissione ospedaliera fino al 31 dicembre 2012. Per la descrizione delle caratteristiche dei pazienti i 365 giorni prima della data indice di dimissione sono stati valutati come segue: ospedalizzazioni per SC, sindrome coronarica acuta, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), aritmie, insufficienza renale (insufficienza renale cronica / dialisi), diabete, depressione, neoplasia, o BPCO.

Le prescrizioni farmaceutiche (cardiovascolari e non cardiovascolari) sono state analizzate in base alle attuali linee guida europee. Database amministrativi da tempo rappresentano una fonte attendibile per l'ottenimento di dati riguardanti la continuità prescrittiva, che è considerata un affidabile indicatore dell'aderenza al trattamento. La continuità prescrittiva del trattamento di SC è stata valutata mediante il rapporto di possesso farmaco (MPR), con una tolleranza del 20% (≤ 300 giorni), durante un anno di follow-up. Un paziente è stato considerato aderente alla terapia se nel periodo di follow-up (365 giorni) gli fossero state prescritte 300 unità di dosi o più del farmaco. L'insorgenza di ri-ospedalizzazione è stata valutata utilizzando diversi indicatori quali le cause di ospedalizzazione sia per cause cardiovascolari che non, i giorni di ricovero ospedaliero, e la mortalità ospedaliera da tutte le cause. La valutazione è stata condotta sia per i giorni ordinari che per quelli di ricovero in ospedale. Il costo per ogni singolo paziente è stato valutato sempre per un anno di follow-up, considerando sia i farmaci rimborsati dal SSN che le procedure diagnostiche e terapeutiche erogate.

Dei 54.029 pazienti selezionati, 41.413 sono stati dimessi con almeno una prescrizione di una terapia farmacologica per il trattamento dello SC.

L'età media della coorte è risultata di 78±11 anni con il 51,4% di pazienti di sesso femminile. La prevalenza totale di SC era 1,7% ed aumentava proporzionalmente con l'età, raggiungendo il 14,8% in entrambi i sessi nei soggetti di età ≥ 85 anni. Il diabete, BPCO, e la depressione sono state le condizioni di co-morbidità più frequentemente riportate, rispettivamente nel 30,7%, 30,5% e 21,0% dei casi. Sono stati riportati anche diagnosi precedenti di cancro (4,6%) e insufficienza renale cronica (4,3%). La causa più frequente di ospedalizzazione CV nell'anno precedente era la sindrome coronarica acuta. La maggior parte dei pazienti sono stati dimessi dai reparti di medicina generale e medicina interna (49,7% di tutti i ricoveri) mentre poco più di un quarto da quello di cardiologia (26,6%). Per quanto riguarda i farmaci utilizzati, i diuretici sono stati quelli più prescritti (84,2%). Per gli ACE-inibitori/sartani, beta-bloccanti, e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, i tassi di prescrizione erano rispettivamente del 65,8%, 52,3%, e 42,1%. Tra gli ACE-inibitori il ramipril e l'enalapril sono risultati quelli più frequentemente prescritti e tra i beta-bloccanti il bisoprololo seguito dal carvedilolo, nebivololo e metoprololo. Entrambe le classi di farmaci sono stati impiegati ai massimi dosaggi raccomandati. Durante il primo anno di follow-up, sono state registrate un totale di 48.548 ri-ospedalizzazioni. Nel 56,6% dei pazienti considerati si è verificato almeno un nuovo ricovero ordinario: il 51% di questi ricoveri erano dovuti a cause cardiovascolari e il 49% per altre cause. Tra i pazienti dimessi per cause CV, lo SC è stata la diagnosi primaria per il 45,9%; Le malattie respiratorie, gastrointestinali e malattie renali e i traumi sono risultate le cause di ri-ospedalizzazione non CV più frequenti. La degenza ospedaliera media è risultata di 13 giorni. I pazienti ricoverati per SC hanno avuto una durata media della degenza di 12 giorni. Durante il periodo di follow-up, l'8,6% (n = 4621) dei pazienti sono stati ri-ospedalizzati in regime di day hospital e di questi solo l'11,4% per SC. Durante il primo anno di follow-up i costi principali sono risultati ascrivibili ai ricoveri (76%; 5621 €), seguiti dalla prescrizione di farmaci (16%; 1177 €) e visite specialistiche/procedure diagnostiche (8,5%; € 629). I dati hanno dimostrato che nel periodo di follow-up considerato, un paziente con SC ha rappresentato un costo diretto per il SSN di 11864 euro (7426 se viene esclusa la prima ospedalizzazione).

In conclusione, i risultati dello studio evidenziano come le caratteristiche di un paziente con SC nella popolazione reale sono molto diverse rispetto a quelle dei pazienti arruolati negli studi clinici. Tali popolazioni sono caratterizzate, infatti, da età avanzata e dalla prevalenza del sesso femminile.

Anche i dosaggi utilizzati dei farmaci per il trattamento dello scompenso sono risultati molto diversi. Inoltre il tasso di ri-ospedalizzazione per questi pazienti è estremamente alto e spesso legato a cause non CV, e infine l'elevato costo annuo per ogni paziente è dovuto principalmente all'ospedalizzazione.

Parole chiave: scompenso cardiaco, osservatorio ARNO, terapia farmacologica; registri del mondo reale.

Riferimento bibliografico:

Maggioni AP, Orso F, Calabria S, Rossi E, Cinconze E, Baldasseroni S, Martini N; ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41413 patients of the ARNO database. Eur J Heart Fail. 2016 Apr;18(4):402-10. doi: 10.1002/ejhf.471. Epub 2016 Jan 11. PubMed PMID: 26754527.

Conflitto d'interesse:

Questo lavoro è stato in parte sostenuto da Novartis Pharma Italia.

A.P.M. ha ricevuto sovvenzioni per la partecipazione a comitati di studi supportati da Bayer, Cardiorientis, e Novartis. I restanti autori non hanno conflitti d' interesse.

Note:

L' ICD-9-CM (International Classification of Disease, 9th revision, Clinical Modification) è un sistema di classificazione internazionale delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche, orientata a classificare le informazioni in relazione alla morbosità. È correntemente utilizzato per la codifica delle informazioni cliniche contenute nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO).

Efficacia e sicurezza dell'associazione ipratropio bromuro/salbutamolo rispetto alla monoterapia con salbutamolo in pazienti con asma moderata-grave: un trial clinico randomizzato

A cura del Dott. Fausto Chiazza

I farmaci anticolinergici a breve durata d'azione sono utilizzati per il trattamento dell'asma da decenni. I farmaci β_2 agonisti a breve durata d'azione (*short-acting β_2 -agonists*, SABA), come ad esempio il salbutamolo (albuterolo, ALB-HFA), offrono una maggiore broncodilatazione rispetto agli agenti anticolinergici a breve durata d'azione; tuttavia, studi clinici hanno dimostrato che popolazioni specifiche di asmatici (es. soggetti anziani) potrebbero beneficiare da una terapia anticolinergica.

Gli agenti anticolinergici a breve durata d'azione sono stati valutati anche in combinazione o in sequenza alla somministrazione di un SABA.

Esistono specialità medicinali (Combivent[®], CVT-MDI) che sono una combinazione a dose fissa di un anticolinergico, l'ipratropio bromuro, e un SABA, il salbutamolo solfato.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare se una combinazione di ipratropio bromuro/salbutamolo offre una miglior efficacia contro il broncospasmo nell'asma moderata-grave rispetto alla monoterapia con salbutamolo in un periodo di 4 settimane, come *add-on* alla terapia di fondo.

Questo è stato uno studio in doppio cieco, crossover, randomizzato, a doppio senso.

La raccolta dei dati si è concentrata sui valori spirometrici per ogni *time-point* alla visita clinica. Per i dati mancanti sono stati utilizzati i valori stimati e l'utilizzo di questi ultimi è stato deciso prima delle assegnazioni di trattamento.

I pazienti arruolati erano di sesso maschile o femminile, ≥ 18 anni di età, con diagnosi di asma da più di 1 anno, con volume espiratorio forzato (FEV_1) $\leq 80\%$ rispetto al normale previsto e broncodilazione $\geq 12\%$ o ≥ 200 ml dopo la somministrazione di quattro dosi di ALB-HFA.

I pazienti hanno ricevuto un trattamento antiasmatico per un periodo ≥ 6 settimane prima dello screening, e hanno utilizzato un broncodilatatore a breve durata d'azione per più di 3 volte a settimana per il sollievo dai sintomi asmatici nelle 2 settimane prima dello screening.

I pazienti sono stati esclusi dallo studio se affetti da BPCO; tutti i pazienti non-fumatori o ex-fumatori (che avevano smesso di fumare da più di 1 anno) o fumavano meno di 10 pacchetti all'anno sono stati ammessi. Sono stati esclusi i pazienti che erano stati ospedalizzati per insufficienza cardiaca nel corso dell'ultimo anno o che avevano avuto una storia recente di infarto del miocardio.

Lo studio ha incluso un periodo di screening di 2 settimane per stabilire la *baseline* e per confermare l'ammissibilità dei pazienti allo studio.

Dopo il primo periodo di trattamento di 4 settimane, i pazienti hanno avuto un periodo di *washout* di 1-7 giorni (un periodo di *washout* di 6-8 ore è generalmente considerato adeguato per gli antimuscarinici a breve durata d'azione) prima di entrare nel secondo periodo di trattamento *crossover* utilizzando CVT-MDI o ALB-HFA.

CVT-MDI o ALB-HFA sono stati utilizzati durante i giorni di visita clinica per i test di funzionalità polmonare e, se necessario, nel periodo intercorso tra le visite cliniche per il sollievo dai sintomi dell'asma. Ogni somministrazione di CVT-MDI consisteva in 18 mcg di ipratropio bromuro e 103 mcg di salbutamolo solfato (equivalenti a 90 mg di salbutamolo base). Ogni somministrazione di ALB-HFA consisteva in 120 mcg di salbutamolo solfato a livello della valvola e 108 mcg di salbutamolo solfato al boccaglio (equivalenti a 90 mg di salbutamolo base).

Gli *endpoint* co-primari valutati sono stati l'area sotto la curva del FEV_1 (AUC_{0-6}) al di sopra del basale tra 0 e 6 ore, e il picco del FEV_1 .

Gli *endpoint* secondari sono stati le risposte ai questionario *Asthma Quality of Life Questionnaire* (mini-AQLQ) e ACQ-7, il numero di somministrazioni dei farmaci nel corso di ogni periodo di trattamento.

Gli *endpoint* di sicurezza considerati sono stati il monitoraggio degli eventi avversi, i segni vitali, i valori di laboratorio (esami di urine e sangue), e l'elettrocardiogramma (ECG).

Dei 548 pazienti reclutati tra dicembre 2008 e settembre 2009, 226 sono stati randomizzati e hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio; 222 pazienti sono stati trattati con

ALB-HFA, e 219 con CVT-MDI (107 hanno ricevuto ALB-HFA, quindi CVT-MDI e 112 hanno ricevuto CVT-MDI, quindi ALB-HFA). Durante il periodo di *crossover*, 14 pazienti hanno interrotto prematuramente l'assunzione del farmaco in studio.

Al giorno 29, la variazione media del FEV₁ AUC₀₋₆ rispetto al basale era di 85 ml maggiore nel gruppo CVT-MDI rispetto al gruppo ALB-HFA (252 ml contro 167 ml, p <0,0001). In un'analisi *post-hoc*, al giorno 29, il rapporto medio di risposta al test del FEV₁ AUC₀₋₆ è stata del 13% per i CVT-MDI e 8,3% per gli ALB-HFA (p <0,0001).

In tutti i sottogruppi in studio si è riscontrata una maggior broncodilatazione nel gruppo CVT-MDI rispetto al gruppo ALB-HFA.

In un'analisi *post-hoc*, la durata della risposta del broncodilatatore alla fine del periodo di trattamento era due volte maggiore somministrando CVT-MDI rispetto ALB-HFA (137,5 min vs 66,6 min, p <0,0001). In un'altra analisi *post-hoc*, la percentuale di pazienti *responder* era significativamente maggiore con CVT-MDI rispetto a ALB-HFA (59,2% contro 45,6%, p = 0,0014).

Tra i 226 pazienti randomizzati, 68 (30,1%) hanno riportato almeno un AE, di cui il 22,8% nel gruppo CVT-MDI contro il 14% dei pazienti ALB-HFA. Esacerbazioni asmatiche gravi sono state segnalate in sette pazienti CVT-MDI rispetto a due pazienti ALB-HFA (nessuno dei quali correlato al farmaco in studio). Nessun AE ha provocato il ricovero in ospedale, e non si sono verificati eventi fatali.

I risultati di questo studio suggeriscono che l'uso di un broncodilatatore anticolinergico a breve durata d'azione in combinazione con una dose fissa di β_2 agonisti a breve durata d'azione ha un effetto maggiore sulla funzionalità polmonare in soggetti con asma moderata-grave rispetto alla monosomministrazione di un β_2 agonisti a breve durata d'azione.

Parole chiave: β_2 agonisti, antiasmatici anticolinergici, Asma

Conflitto di interessi: James Donohue riporta sovvenzioni da Boehringer Ingelheim per l'Univ. North Carolina e da Boehringer Ingelheim. Robert Wise riporta sovvenzioni da AstraZeneca, Genentech, Intermune, Janssen, Medimmune, Mylan, Novartis, Pulmonx, Spiration, e Sunovion, sovvenzioni da Pearl, borse di studio rimborso spese personali da Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, e Merck. William Busse riporta sovvenzioni da Amgen, Boston Scientific, Genentech, GlaxoSmithKline, ICON, MedImmune, Merck, e Novartis, sovvenzioni dal NIH-NIAID e NIH-NHLBI e canoni da Elsevier. Sandra Garfinkel ha interessi in competizione. Raymond Manuel, Rozsa Schlenker-Herceg, e Valentina Zubek sono dipendenti di Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Mo Ghafouri era un dipendente di Boehringer Ingelheim, al momento dello studio. Eugene Bleecker riporta sovvenzioni da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Forest, Genentech, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Regeneron, e Sanofi-Aventis, e altre forme di sostegno da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cephalon, Forest, Genentech, GlaxoSmithKline, Kalabios, MedImmune, Novartis e Sanofi-Aventis.

Riferimenti bibliografici: Donohue JF, Wise R, Busse WW, Garfinkel S, Zubek VB, Ghafouri M, Manuel RC, Schlenker-Herceg R, Bleecker ER. *Efficacy and safety of ipratropium bromide/albuterol compared with albuterol in patients with moderate-to-severe asthma: a randomized controlled trial.* BMC Pulm Med. 2016 Apr 30;16(1):65.

Predittori di risposta a lungo termine all'abiraterone in pazienti con carcinoma alla prostata metastatico resistente alla castrazione: studio prospettico di coorte

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Le opzioni di trattamento per il cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) sono considerevolmente aumentate negli ultimi anni ma rimane ancora da stabilire quale sia il trattamento più appropriato per ciascun paziente al fine di ottenere il maggior beneficio dalle attuali opzioni terapeutiche. Al momento non ci sono biomarkers predittivi validati in grado di informare il clinico sul migliore trattamento per i pazienti mCRPC. Pertanto, nella pratica clinica, le scelte terapeutiche sono effettuate empiricamente prendendo in considerazione prevalentemente le caratteristiche relative al paziente ed alla malattia così come la ratio rischio/beneficio e la sicurezza dei farmaci disponibili. Le terapie che hanno come

bersaglio il Recettore degli Androgeni (AR) sono divenute il perno del trattamento del CRPC metastatico sia in pazienti naïve, che in quelli già in regime chemioterapico e quelli in progressione dopo docetaxel. L'abiraterone, un inibitore selettivo di CYP17, è stato il primo farmaco di questa classe ad ottenere l'approvazione in Europa nel 2011.

In questo studio sono stati analizzati in maniera retrospettiva i dati clinici di pazienti con mCRPC che avevano ricevuto abiraterone dopo docetaxel in Italia al fine di identificare potenziali predittori clinici di risposta a lungo termine all'abiraterone, intendendo come risposta a lungo termine quei pazienti che ricevevano il farmaco per un periodo superiore ai 12 mesi di trattamento.

Scopo di questo studio è stato quello di identificare predittori clinici di risposta a lungo termine all'abiraterone in uno studio retrospettivo di coorte con pazienti con cancro alla prostata resistente alla castrazione trattati con docetaxel.

Sono stati selezionati e valutati 143 pazienti che incontravano i criteri di inclusione. L'età media dei pazienti era di 73 anni (47-87 anni) e il punteggio Gleason medio era pari a 8 (range 3-10). La maggioranza dei pazienti (89%) aveva solo metastasi ossee, e il 28% aveva metastasi sincrone alla diagnosi. I valori medi dei livelli di PSA, della fosfatasi alcalina (ALP) e della deidrogenasi lattica (LDH) prima di cominciare l'abiraterone erano di 38 ng/dL (range 0.45-1339 ng/dL), 98.5 U/L (range 36-1778 U/L) e 269.5 U/L (range 113-1119 U/L), rispettivamente. I pazienti ricevevano in media 3 linee di trattamento (interquartile range [IQR] 2-4) prima di iniziare l'abiraterone, incluso la chemioterapia (86%).

La mediana del follow-up era di 34.6 mesi e la mediana di durata del trattamento con abiraterone era di 19.8 mesi (IQR 14.3-29.4 mesi). Al tempo dell'analisi, 34 pazienti (24%) ricevevano ancora abiraterone. Nei rimanenti pazienti (72%) il trattamento era interrotto a causa della progressione della malattia, mentre 31 (23%) morivano. Il trattamento era ben tollerato. I soli effetti avversi riportati erano di grado 1 (G1) ipokalemia (5%), G1-G2 astenia (17%; G1, 14% e G2, 3%), G2 anemia (5%), G1 mucositi (5%) e G1 diarrea (3%). Non erano riportati effetti avversi di grado G3-G4. Si osservava una risposta al PSA $\geq 50\%$ nell'80% dei pazienti (n=114), con una risposta dell'88% (n=126).

Tre predittori erano significativamente associati con la durata del trattamento con abiraterone: il punteggio Gleason (hazard ratio [HR] 0.82, 95% CI 0.71-0.96, p=0.012), il PSA (la funzione hazard relativa era variabile nel tempo p=0.001; unit=100 ng/dL) e l'LDH (HR 1.22, 95% CI 1.02-1.46, p=0.027; unit=100 U/L). L'associazione tra ALP e trattamento con abiraterone non era significativa (HR 1.07, 95% CI 0.99- 1.16; p=0.074; unit=100 U/L). Mentre livelli crescenti di biomarkers tumorali circolanti (PSA, ALP and LDH) erano associati con un aumentato rischio di interruzione dell'abiraterone, si osservava che un alto valore del Gleason era predittivo di diminuzione del rischio di progressione. Non si osservava un'associazione significativa tra il tempo di esposizione all'abiraterone con l'età, la stadiazione-M al momento della diagnosi (M0 vs M1) o il sito di metastasi (ossee o viscerali). Nell'analisi multivariata solo il punteggio Gleason e il PSA erano predittori indipendenti della durata del trattamento con abiraterone.

In conclusione, l'analisi retrospettiva in pazienti con mCRPC, prevalentemente in regime post-docetaxel, mostrava che un elevato punteggio Gleason, bassi livelli di PSA e di LDH prima di iniziare il trattamento con abiraterone erano significativamente associati con una esposizione ad abiraterone a lungo termine. Non è stato possibile identificare fattori clinici predittivi più efficaci e specifici di una risposta sostenuta al farmaco, suggerendo che tutti i pazienti eleggibili possono ricevere una terapia con abiraterone sulla base di caratteristiche cliniche o tumorali. Studi prospettici che coinvolgano una popolazione di pazienti più elevata sono necessari per confermare tali conclusioni.

In conclusione l'analisi retrospettiva eseguita su pazienti con mCRPC, prevalentemente in regime post-docetaxel, mostrava che un elevato punteggio Gleason, bassi livelli di PSA e di LDH prima di iniziare il trattamento con abiraterone erano significativamente associati con una esposizione ad abiraterone a lungo termine.

Riferimento bibliografico: Predictors of long-term response to abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective cohort study - Oncotarget, 1-10, 2016

Elena Verzoni¹, Ugo De Giorgi², Lisa Derosa³, Orazio Caffo⁴, Francesco Boccardo⁵, Gaetano Facchini⁶, Luca Porcu⁷, Fabio De Vincenzo⁸, Alberto Zaniboni⁹, Vincenzo Emanuele Chiuri¹⁰, Lucia Fratino¹¹, Daniele Santini¹², Vincenzo Adamo¹³, Rocco De Vivo¹⁴, Angelo Dinota¹⁵, Caterina Messina¹⁶, Riccardo Ricotta¹⁷, Claudia Caserta¹⁸, Claudio Scavelli¹⁹, Marina Susi²⁰, Alfredo Tartarone²¹, Giuseppe Surace²², Alessandra Mosca²³, Michele Bruno²⁴, Sandro Barni²⁵, Paolo Grassi¹, Giuseppe Procopio¹

¹Medical Oncology 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy ²Department of Medical Oncology, I.R.S.T.-IRCCS, Meldola, Italy ³Medical Oncology 2, Istituto Toscano Tumori, Pisa, Italy ⁴Ospedale Santa Chiara, Trento, Italy ⁵IRCCS AOU San Martino IST and University of Genoa, Genova, Italy ⁶Medical Oncology, Department of Uro-Gynecological Oncology, Istituto Nazionale Tumori, Fondazione G. Pascale IRCCS, Naples, Italy ⁷Department of Oncology, IRCCS- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy ⁸Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Italy ⁹Fondazione Poliambulanza, Brescia, Italy ¹⁰Ospedale Vito Fazzi, Lecce, Italy ¹¹Istituto Nazionale Tumori CRO, Aviano, Italy ¹²Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma, Italy ¹³Medical Oncology Unit, AO Papardo, Messina, Italy ¹⁴Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italy ¹⁵Ospedale San Carlo, Potenza, Italy ¹⁶Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy ¹⁷Niguarda Cancer Center, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milan, Italy ¹⁸AO Santa Maria, Terni, Italy ¹⁹Ospedale S. Cuore di Gesù, Gallipoli, Italy ²⁰Ospedale Madonna delle Grazie, Matera, Italy ²¹IRCCS Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata (CROB), Rionero in Vulture, Italy ²²Ospedale D. Camberlingo, Francavilla Fontana, Italy ²³AOU Maggiore della Carità, Novara, Italy ²⁴PO San G. Moscati, ASL Taranto, Italy ²⁵AO, Treviglio, Italy
Correspondence to: Giuseppe Procopio, e-mail: giuseppe.procopio@istitutotumori.mi.it.

Conflitto di interessi: Nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori.

Valutazione comparativa del rischio associato ad edoxaban nel trattamento dello stroke e del tromboembolismo venoso

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Per diverso tempo, la vitamina K è stata l'unica opzione terapeutica nel trattamento e nella prevenzione del tromboembolismo venoso e nella prevenzione di stroke e embolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare. Il warfarin risulta efficace in entrambe le situazioni ma presenta delle limitazioni dovute al suo basso indice terapeutico, alla necessità del continuo monitoraggio e alla sua interazione con altri farmaci e cibi. Il primo anticoagulante orale target-specifico, il dabigatran, è stato introdotto nel 2010 e, attualmente, esistono altri 3 inibitori del fattore Xa approvati dalla FDA: apixaban, rivaroxaban e edoxaban (che risulta essere il più recente).

Questa review riassume le attuali evidenze sull'uso di edoxaban nel trattamento e nella prevenzione del tromboembolismo venoso e nella prevenzione di stroke e embolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare.

1. Farmacocinetica e farmacodinamica

Edoxaban è attivo per via orale ed è un inibitore specifico del fattore Xa, che inibisce la sintesi della trombina e quindi la formazione di trombi. Determina un aumento del tempo di protrombina, del tempo di tromboplastina parziale e del rapporto internazionale normalizzato (INR, fino a 3,5), in maniera dose-dipendente.

Viene rapidamente assorbito, con una dose plasmatica massima che si raggiunge dopo 1-2 ore ed una biodisponibilità del 58,3-61,8%. Può essere somministrato con o senza cibo ed ha un'emivita di 5-11 ore. Si lega alle proteine plasmatiche al 40-59% con un volume di distribuzione di 107 litri allo stato stazionario. Viene eliminato mediante escrezione renale (35-55%), escrezione biliare e mediante metabolismo epatico.

Se somministrato con naprossene (500 mg) o aspirina (100-325 mg) presenta un effetto addizionale sul tempo di sanguinamento, mentre non viene alterata l'aggregazione piastrinica; inoltre la sua farmacocinetica non risulta essere influenzata dal naprossene 500 mg e dall'aspirina 100 mg, mentre 325 mg di aspirina aumentano la sua biodisponibilità del 30%.

L'edoxaban viene metabolizzato poco dal CYP3A, essendo substrato delle glicoproteina P. la sua esposizione aumenta se somministrato con la chinidina (76,7%), amiodarone (39,8%), verapamil (52,7%) e dronedarone (84,5%). Se somministrato con inibitori della glicoproteina P

(chetoconazolo, verapamil, eritromicina, chinidina e amiodarone) si osserva un aumento della biodisponibilità ed una riduzione nel volume di distribuzione. La somministrazione con rifampicina dovrebbe essere evitata a causa della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di edoxaban. Inoltre, non è stata osservata un'influenza di edoxaban sull'intervallo QTc. La disponibilità di edoxaban è influenzata principalmente dalla funzione renale: in un gruppo di pazienti dello studio ENGAGE-AF (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation) con insufficienza renale lieve è stato osservato una riduzione del 30% dei livelli di esposizione di edoxaban in confronto ai soggetti con funzione renale normale. Inoltre, i pazienti con peso corporeo <60 kg presentavano una incidenza quasi raddoppiata di sanguinamento rispetto ai soggetti di peso > 60 kg o trattati con warfarin.

2. Tromboembolismo venoso

Il tromboembolismo venoso ha un'incidenza globale di circa 70-113 casi ogni 100000 pazienti all'anno, con una mortalità a 30 giorni del 6% in seguito a trombosi venosa profonda e fino al 12% dopo embolia polmonare. Il trattamento standard prevede l'uso parenterale di eparine non frazionate o a basso peso molecolare per un minimo di 5 giorni e fino al raggiungimento di un INR > 2 con il warfarin. La durata del trattamento varia da 3 a 12 mesi con target di INR = 2-3. Questa terapia è associata con tromboembolismo venoso ricorrente pari al 6% dei casi e con eventi importanti di sanguinamento (che contribuiscono alla mortalità) nel 3% dei casi.

Gli anticoagulanti orali target-specifici sono stati valutati nel trattamento del tromboembolismo venoso e hanno dimostrato un'efficacia clinica confrontabile con il warfarin con una riduzione di sanguinamenti importanti ed emorragia intracranica. Lo studio RE-COVER, un trial di non inferiorità, randomizzato in doppio cieco, ha arruolato 2564 pazienti (1749 con trombosi venosa profonda e 541 con embolia polmonare) che sono stati sottoposti a trattamento con 150 mg di dabigatran per via orale o warfarin. I pazienti trattati con warfarin hanno raggiunto il target di INR nel 60% dei casi ed il dabigatran si è dimostrato non inferiore nella prevenzione della trombosi venosa profonda sintomatica e della morte per trombosi venosa profonda (HR: 1,10). Inoltre, il dabigatran ha mostrato una minore incidenza di tutti gli eventi di sanguinamento rispetto al warfarin (HR: 0,71; P<0,001) e per gli eventi di sanguinamento maggiori e non, clinicamente rilevati (HR: 0,63; P= 0,002). Per contro, il sanguinamento gastrointestinale si è presentato più frequentemente nei soggetti trattati con il dabigatran che con il warfarin (N= 53 e N= 35, rispettivamente), così come la dispepsia (2,9% e 0,6% , rispettivamente; P<0,001).

Gli studi di non inferiorità EINSTEIN-DVT e EINSTEIN-PE, randomizzati e in doppio cieco, hanno confrontato l'efficacia di 15 mg di rivaroxaban per os per 3 settimane seguito da rivaroxaban 20 mg/die e/o da warfarin nel trattamento acuto della trombosi venosa profonda (N=3449) e con embolia polmonare (N= 4833). I pazienti trattati con warfarin hanno raggiunto il target di INR il 57,7% per la trombosi venosa profonda e il 62,7% delle volte per l'embolia polmonare. Nel trial EINSTEIN-DVT, il rivaroxaban è risultato non inferiore al warfarin nella prevenzione della trombosi venosa profonda sintomatica e dell'embolia polmonare fatale e non (HR: 0,68; P<0,001), mentre non sono state riportate differenze significative nell'incidenza degli eventi di sanguinamento minori e maggiori (HR: 0,97; P=0,77 e HR: 0,65; P=0,21, rispettivamente). Il rivaroxaban ha mostrato un'efficacia simile al warfarin nel trattamento acuto dell'embolia polmonare e non era inferiore al warfarin nella prevenzione degli eventi fatali e non (HR:1,12; P=0,003).

Nello studio EINSTEIN-PE, rivaroxaban non ha presentato differenze rispetto al warfarin nella incidenza degli eventi di sanguinamento maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti (HR: 0,90; P= 0,23), ma è risultato superiore nella incidenza di sanguinamento importante (HR: 0,49; P= 0,003).

Lo studio di non inferiorità AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy), randomizzato e in doppio cieco, ha confrontato apixaban e warfarin nel trattamento acuto della trombosi venosa profonda (N=3532) e con embolia polmonare (N= 1359). I pazienti hanno ricevuto apixaban 10 mg per via orale per 7 giorni seguiti da 5 mg per via orale o warfarin per 6 mesi. L'anticoagulazione parenterale con enoxaparina 1 mg/kg per via sottocutanea ogni 12 ore è stato somministrato ai pazienti assegnati al warfarin per almeno 5 giorni e fino al raggiungimento di un INR terapeutico. I pazienti nel gruppo warfarin raggiungevano il target di INR il 61% del tempo. Apixaban è stato non inferiore a warfarin per la prevenzione della trombosi venosa profonda

sintomatica o di morte correlata a trombosi venosa profonda (HR: 0,84; $P < 0,001$). Apixaban ha mostrato una minore incidenza di sanguinamento maggiore (HR 0,31; $P < 0,001$), sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (HR 0,48), e nell'endpoint composito di sanguinamento maggiore e non maggiore clinicamente rilevante (HR 0,44; $P < 0,001$).

Hokusai-VTE è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità che ha confrontato edoxaban e warfarin, con target di un INR di 2-3, nel trattamento della trombosi venosa profonda acuta o embolia polmonare. Tutti i pazienti hanno ricevuto almeno 5 giorni di terapia anticoagulante con enoxaparina o eparina non frazionata prima dell'inizio di edoxaban alla dose di 60 mg per via orale al giorno. La dose di edoxaban è stata ridotta a 30 mg al giorno per via orale per una clearance di 30-50 ml/minuto, peso corporeo ≤ 60 kg, o terapia concomitante con verapamil o chinidina, potenti inibitori della glicoproteina-P. Dei 8.240 pazienti che hanno ricevuto il trattamento in studio, 3.319 pazienti presentavano embolia polmonare. I pazienti trattati con warfarin hanno raggiunto il target di INR nel 63,5% delle volte. Edoxaban era non inferiore al warfarin per la prevenzione della trombosi venosa profonda (HR 0,89; $P < 0,001$), ed era superiore a warfarin con una minore incidenza nell'endpoint composito di sanguinamento maggiore e non maggiore clinicamente rilevante (HR 0,81; $P = 0,004$). La differenza nel risultato sicurezza composito è dovuto principalmente ad una significativa minore incidenza di eventi sanguinamento non maggiori clinicamente rilevanti (HR 0,80; $P = 0,004$) nel gruppo edoxaban. Edoxaban ha anche mostrato una significativa minore incidenza di tutti gli eventi di sanguinamento (HR 0,82; $P, 0,001$) rispetto al warfarin. L'efficacia e la sicurezza di edoxaban sono stati mantenuti anche nei pazienti che hanno necessitato di una dose ridotta di edoxaban (30 mg al giorno per via orale), ma questa analisi è limitata ad un campione più piccolo di pazienti ($n = 733$).

Nessuno studio ha confrontato direttamente gli anticoagulanti orali target-specifici per il trattamento del tromboembolismo venoso acuto. In confronto a warfarin, essi hanno dimostrato notevole consistenza per efficacia clinica e sicurezza. Una meta-analisi di cinque studi clinici randomizzati sugli anticoagulanti orali target-specifici nel tromboembolismo venoso ha dimostrato un tasso più basso, ma non significativo, di tromboembolia venosa ricorrente (RR: 0,88) e un tasso significativamente più basso di sanguinamento maggiore (RR: 0,60), L'incidenza di sanguinamento gastrointestinale, tuttavia, non era significativamente più basso col trattamenti con anticoagulanti orali target-specifici (RR: 0,68). La mancanza di una significativa riduzione del rischio collettivo di sanguinamento gastrointestinale con gli anticoagulanti orali target-specifici è dovuta al maggiore rischio di sanguinamento gastrointestinale osservata con dabigatran. Rivaroxaban e apixaban non sono stati associati ad un aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto a warfarin, e il trial Hokusai-VTE non ha riportato questo risultato per edoxaban.

Edoxaban ($N=3319$) e rivaroxaban ($N=4.832$) sono stati maggiormente studiati nel trattamento dell'embolia polmonare acuta rispetto ad apixaban ($N=1836$) o dabigatran ($N=789$). Pertanto, i dati per supportare il trattamento con anticoagulanti orali target-specifici per embolia polmonare acuta sono più forti per edoxaban e rivaroxaban che per apixaban e dabigatran.

Non esistono dati che confrontino i profili di sicurezza dei vari anticoagulanti orali target-specifici, e ciò preclude di avere un quadro definitivo degli effetti comparativi dei singoli anticoagulanti orali target-specifici sul sanguinamento. L'outcome composito di sanguinamento maggiore e non maggiore clinicamente rilevante è significativamente più basso durante il trattamento con dabigatran, apixaban e edoxaban, mentre nessuna differenza è stata osservata tra il rivaroxaban e warfarin per gli stessi outcome. Dabigatran ed edoxaban, inoltre, riducono significativamente l'incidenza di un episodio di sanguinamento. Sia apixaban che rivaroxaban, nello studio EINSTEIN-PE, hanno dimostrato una diminuzione del rischio di eventi emorragici maggiori, ma edoxaban non è riuscito a diminuire in modo significativo l'incidenza di questo endpoint di sicurezza. L'effetto dei singoli anticoagulanti orali target-specifici sul sanguinamento durante il trattamento del tromboembolismo venoso acuto è variabile e, in questo momento, non è possibile fornire una raccomandazione definitiva tra gli anticoagulanti orali target-specifici sul solo sanguinamento. Edoxaban è non inferiore al warfarin, per un target di INR di 2-3, per il trattamento acuto della trombosi venosa profonda o dell'embolia polmonare. Edoxaban sembra avere un'efficacia comparabile per la gestione del tromboembolismo venoso rispetto a dabigatran, rivaroxaban, o apixaban, ed è l'unico anticoagulante orale target-specifico somministrato una volta al giorno per tutta la durata della

terapia. Un minimo di 5 giorni di anticoagulante parenterale è necessario prima di iniziare il trattamento con edoxaban per il tromboembolismo venoso acuto, mentre ciò non è richiesto per rivaroxaban e apixaban. Aggiustamenti del dosaggio sono necessari in caso di insufficienza renale (clearance della creatinina 15-50 ml/min), basso peso corporeo (≤ 60 kg), e l'uso concomitante di inibitori della glicoproteina P. Tuttavia, a differenza della sua indicazione nella fibrillazione atriale, edoxaban può essere ancora utilizzato per i pazienti con una clearance della creatinina calcolata superiore a 95 ml/min.

3. Prevenzione di stroke e embolismo sistemico

La fibrillazione atriale è l'aritmia cardiaca più comune e la prevalenza aumenta con l'età. Prima del 2010, il warfarin rappresentava l'unico anticoagulante orale per ridurre il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. Le attuali linee guida raccomandano un anticoagulante orale per i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e precedente ictus, con attacco ischemico transitorio, o punteggio CHA2DS2-VASc* ≥ 2 . Le linee guida del 2014 indicano l'uso warfarin in aggiunta a 3 dei 4 anticoagulanti orali target-specifici attualmente sul mercato. Dabigatran, rivaroxaban e apixaban sono ugualmente raccomandati, mentre edoxaban è stato approvato dalla FDA dopo la pubblicazione delle attuali linee guida.

Tutti e quattro gli anticoagulanti orali target-specifici sono stati valutati in grandi studi clinici controllati randomizzati in pazienti con un rischio medio annuo di ictus di almeno 4,0%. Gli anticoagulanti orali target-specifici sono stati confrontati con warfarin in quattro studi di riferimento, su più di 71.000 pazienti per valutare la riduzione di stroke e embolismo sistemico secondari a fibrillazione atriale non valvolare. Tutti e quattro gli anticoagulanti orali target-specifici attualmente sul mercato hanno dimostrato almeno la non inferiorità rispetto al warfarin e tassi più bassi di sanguinamento, ad eccezione del sanguinamento gastrointestinale. In una recente meta-analisi, gli anticoagulanti orali target-specifici riducevano gli eventi del 19% rispetto al warfarin (RR:0,81; $P < 0,0001$), principalmente per una riduzione statisticamente significativa dell'ictus emorragico.

Dabigatran è stato il primo anticoagulante orali target-specifico approvato per prevenire stroke e embolismo sistemico. Lo studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant Therapy) ha valutato 18.113 pazienti con un punteggio CHADS2 medio di 2,1. I pazienti sono stati assegnati a dabigatran 110 o 150 mg rispetto a warfarin con un INR target di 2-3. I pazienti sono stati seguiti per un periodo mediano di 2 anni. I pazienti trattati con dabigatran al dosaggio di 110 mg presentavano un rischio di stroke ed embolismo sistemico simile a quello dei pazienti in warfarin, mentre il dosaggio di 150 mg si associava ad un rischio inferiore (1,11% vs 1,69%; RR: 0,66; $P < 0,001$). Il sanguinamento maggiore non era significativamente differente (3,11% vs 3,37%); tuttavia, l'ictus emorragico è risultato significativamente ridotto in entrambi i gruppi di dabigatran rispetto al warfarin e dabigatran 150 mg ha determinato un'aumento statisticamente significativo del sanguinamento gastrointestinale rispetto a warfarin (RR 1,50; $P < 0,001$).

Il trial ROCKET-AF (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation), ha arruolato 18201 pazienti con CHADS2 medio di 3,5 e ha dimostrato che rivaroxaban, somministrato al dosaggio di 20 mg/die, non è inferiore a warfarin in termini di prevenzione di stroke ed embolia sistemica (1,7% vs 2,2%; HR:0,79; $P < 0,001$).

Nel trial ARISTOTLE (Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation) che ha arruolato 14264 pazienti con CHADS2 di almeno 1, apixaban, somministrato al dosaggio di 5 mg due volte al dì, è risultato superiore a warfarin nella prevenzione di stroke e embolie sistemiche (1,27% vs 1,60%; HR:0,69; $P < 0,01$) con una significativa riduzione della mortalità (3,52% vs 3,94%; HR:0,89; $P = 0,047$).

Il trial ENGAGE-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48), ha arruolato 21105 pazienti trattati con warfarin e edoxaban a basso o alto dosaggio (30 e 60 mg/die, rispettivamente). Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di edoxaban 60 mg rispetto al warfarin nella prevenzione di stroke ed embolia sistemica (1,18% vs 1,50%; HR:0,79; $P < 0,001$), mentre tale risultato non è stato osservato per il dosaggio di 30 mg/die. Inoltre, nei pazienti trattati con edoxaban, si è dimostrata una minor incidenza dei sanguinamenti maggiori (2,75% vs 3,43%; HR:0,80; $P < 0,001$ con 60 mg, e 1,61% vs 3,43%; HR:0,47; $P < 0,001$ con 30 mg), a scapito di una maggior incidenza di sanguinamenti gastrointestinali rispetto a warfarin con la dose di 60 mg/die (1,51% vs 1,23%; HR:1,23; $P = 0,03$).

In un sottogruppo è stato analizzato l'effetto della funzionalità renale sul rischio di stroke ed embolia sistemica: i pazienti con clearance >95 ml/min e trattati con warfarin avevano una minore probabilità di di stroke ed embolia sistemica (HR:1,02). Sulla base di questi risultati di ridotta efficacia, edoxaban ha un Boxed Warning statunitense che vieta l'uso in pazienti con fibrillazione atriale non valvoale e clearance >95 ml/min.

Per quanto riguarda l'efficacia, dabigatran e apixaban sono stati in grado di dimostrare la superiorità, mentre rivaroxaban e edoxaban dimostrato la non inferiorità. Per quanto riguarda il grave rischio di sanguinamento, dabigatran e rivaroxaban sono risultati essere non inferiori rispetto a warfarin, mentre apixaban e edoxaban hanno dimostrato un rischio di sanguinamento minore. L'emorragia gastrointestinale è aumentata rispetto a warfarin per tutti gli agenti, ad eccezione di apixaban in cui non è stata osservata alcuna differenza nella percentuale di sanguinamento gastrointestinale. Il rischio di ictus nella popolazione in studio, come stimato dal punteggio CHADS2, fornisce una stima del rischio di ictus al basale. I punteggi medi CHADS2 hanno spaziato dal 2,1 nello studio RE-LY a 3,5 in ROCKET-AF. I pazienti trattati con edoxaban avevano un rischio di ictus più alto di quelli trattati con dabigatran e apixaban. La maggioranza dei pazienti ha avuto un punteggio CHADS2 di almeno 3, correlato con un rischio di ictus annuo di almeno 5,9%.

4. Sicurezza e tollerabilità

Attualmente non sono disponibili con agenti capaci di invertire l'effetto anticoagulante degli anticoagulanti orali target-specifici; tuttavia, diversi farmaci sono attualmente in fase di sviluppo. Il solfato di protamina, la vitamina K, e l'acido tranexamico non sembrano essere utili nell'annullamento dell'attività anticoagulante di edoxaban. Inoltre, la dialisi non rappresenta una valida opzione per l'inversione in quanto ha provocato solo minori decrementi della AUC e della concentrazione plasmatica media massima dopo la somministrazione di una singola dose di 15 mg di edoxaban. Tuttavia, il complesso protrombinico a 4 fattori concentrato provoca l'inversione dose-dipendente dell'effetto anticoagulante di edoxaban. L'inversione completa è stata raggiunta con il complesso protrombinico concentrato di 50 UI/kg per quanto riguarda la durata del sanguinamento, il volume del sanguinamento, e il potenziale di trombina endogeno. Non è stata osservata una completa inversione per il tempo di protrombina.

Tutte e quattro gli anticoagulanti orali target-specifici presentano caratteristiche favorevoli rispetto al warfarin. I profili farmacologici prevedibili fanno sì che questi farmaci non necessitino di un aggiustamento della dose frequente e di monitoraggio. Le ridotte interazioni alimentari e farmacologiche rappresentano altri vantaggi per tutti e quattro gli agenti. Sulla base dei dati di sicurezza ed efficacia favorevoli, edoxaban offre un'opzione aggiuntiva da considerare nella scelta di un agente per la terapia anticoagulante.

**Il punteggio CHADS2 stima il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non-reumatica, una aritmia cardiaca comune e grave associata ad ictus tromboembolico. Viene utilizzato per determinare se è richiesto il trattamento con terapia anticoagulante o terapia antiaggregante. In uso clinico, il punteggio CHADS2 è stato sostituito con il punteggio CHA2DS2-VASc che dà una migliore stratificazione dei pazienti a basso rischio.*

Parole chiave: anticoagulazione, stroke, trombosi venosa profonda, embolia polmonare.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico

Tellor, KB et al. Comparative risk impact of edoxaban in the management of stroke and venous thromboembolism. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12 667-674

Analisi dei livelli di Omega-3 ed Omega-6 in bambini con disturbo di attenzione e iperattività o autismo, e loro correlazione con i sintomi

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Il deficit di attenzione e iperattività (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) ed il disturbo dello spettro autistico (Autistic Spectrum Disorder ASD) sono disturbi dello sviluppo neurologico che impattano molto sulla qualità della vita e sono associati a comorbidità psichiatriche significative. L'ADHD è stimato essere presente nel 5,29% dei bambini a livello mondiale mentre un rapporto della US National Health Statistics ha stimato una prevalenza complessiva dell'ASD nel 2,24% della popolazione, un valore quasi raddoppiato negli ultimi 5 anni. Anche se l'eziologia è sconosciuta, questi disturbi hanno una componente genetica che può essere esacerbata da fattori ambientali, tra cui l'utilizzo di prodotti chimici industriali e ambientali, una dieta occidentale, e da episodi di influenza perinatali. Recenti lavori suggeriscono che la flora intestinale e la disfunzione intestinale possano svolgere ruoli rilevanti nello sviluppo di questa patologia.

L'ADHD è caratterizzato da un livello d'attenzione inappropriato per l'età, impulsività e iperattività che impattano sulla vita quotidiana. I bambini con ADHD sono spesso irrequieti e possono avere difficoltà nel seguire le istruzioni. I sintomi persistono in differenti ambienti sociali. L'ASD è un disturbo pervasivo dello sviluppo (pervasive developmental disorder, PDD), che comprende il disturbo autistico, la sindrome di Asperger, il disturbo d'integrazione infantile ed il PDD non altrimenti specificato. L'ASD è caratterizzata da deficit di comunicazione e da difficoltà nelle interazioni sociali. I sintomi possono includere un'eccessiva dipendenza da routine, comportamenti limitati e/o ripetitivi e iper o iposensibilità agli stimoli dell'ambiente circostante. I farmaci sono l'approccio più comune per il trattamento di disturbi dello sviluppo neurologico. Spesso possono essere efficaci nel trattare i sintomi, ma possono avere inaccettabili effetti collaterali negativi nel breve e lungo termine. Negli ultimi anni, c'è stato un crescente interesse nel ruolo della nutrizione nello sviluppo dell'ADHD o dell'ASD, con crescente evidenza a sostegno di un possibile ruolo preventivo degli omega-3 (acidi grassi polinsaturi, n-3 PUFA). Infatti, il sistema nervoso centrale è ricco di n-3 e omega 6 (n-6), in particolare di acido docosaesaenoico n-3 (DHA) e in misura minore di n-6 PUFA come l'acido arachidonico (AA). Il DHA è presente nella retina e nelle sinapsi, dove modula la sintesi, il trasporto e il rilascio dei neurotrasmettitori. Inoltre il DHA svolge un ruolo di primo piano nella crescita dei neuriti, nel mantenimento della fluidità della membrana cellulare, nella neurotrasmissione, nella funzione endoteliale, e nella sopravvivenza neuronale, attenuando la neurodegenerazione. Non essendo prodotti endogenamente, i PUFA devono essere assorbiti da fonti alimentari. Tuttavia l'assunzione di acidi grassi polinsaturi omega-3 tramite la dieta è diminuita nel tempo ed il rapporto tra gli n-6 e gli n-3 è passato da 1:1 nelle diete tradizionali, a circa 16:1 nella dieta occidentale. Il rapporto alterato può causare un'aumentata infiammazione, trombosi e vasocostrizione per le proprietà opposte degli n-6 e n-3 includenti l'acido eicosapentaenoico (EPA). Una recente meta-analisi di 9 studi (N=586) ha trovato che i bambini con ADHD avevano livelli ematici di n-3 inferiori rispetto ai controlli, in particolare di DHA. Molti studi hanno riportato livelli più alti di AA o del rapporto n-6/n-3. Nonostante i limiti metodologici, la ricerca suggerisce che i bambini con ADHD beneficino dalla supplementazione con n-3. Parte di questo beneficio può essere attribuibile ad una diminuzione del rapporto n-6/n-3. Uno studio in bambini affetti da ADHD ha mostrato un'associazione tra l'aumento di n-3 (in particolare di DHA) ed una diminuzione di AA, n-6 ed n-6/n-3 con miglioramenti cognitivi e comportamentali. Vi sono anche prove che indicano un'associazione tra i livelli bassi di n-3 PUFA ed autismo.

Questo studio ha lo scopo di confrontare i livelli eritrocitari di acidi grassi polinsaturi nei bambini con ADHD e ASD con una popolazione controllo di pari sviluppo fisiologico, per indagare la correlazione tra i livelli di grassi polinsaturi ed i relativi sintomi. L'ipotesi è che i bambini con ADHD e ASD abbiano livelli inferiori di EPA e DHA, più alti livelli di AA, ed un rapporto più basso di n-3/n-6 rispetto ai controlli. Si vuole inoltre valutare la correlazione di questi valori con la presenza di sintomi cognitivi e comportamentali.

Lo studio ha incluso 565 bambini di cui 401 con ADHD, 85 con ASD e 79 controlli tutti di età compresa tra i 3 e i 17 anni (media 8.42 ± 3.53). I bambini con ASD erano significativamente più giovani rispetto a quelli con ADHD ($p < 0.001$) e dei controlli ($p < 0.001$), mentre non è stata riscontrata differenza di età tra bambini affetti da ADHD e controlli ($p = 0,132$). Non ci sono state differenze significative di genere tra i gruppi ($p = 0,667$). Molti dei bambini con ADHD erano trattati con farmaci stimolanti, al contrario dei restanti due gruppi dove nessuno ha

ricevuto il trattamento. I bambini con ADHD e ASD si sono presentati alla Behavioural Neurotherapy Clinic (BNC) in Doncaster (Melbourne), Australia per il trattamento tra il marzo 2004 ed il dicembre 2010. La diagnosi è stata confermata da un pediatra e successivamente i bambini sono stati seguiti da un team multidisciplinare includente uno psicologo, un terapeuta occupazionale, ed un logopedista. Il gruppo di controllo di bambini con sviluppo tipico sono stati reclutati da amici e parenti di famiglie che hanno visitato la clinica nello stesso periodo temporale dello studio. Sono stati inclusi solo i bambini dei quali i genitori o tutori hanno dato il permesso scritto con consenso informato per partecipare allo studio, dopo l'approvazione del progetto di ricerca da parte del Bellberry Human Research Ethics Committee (Protocollo numero 2015-08-592) in accordo con il National Health and Medical Research Council's National Statement on Ethical Conduct in Human Research. Sono stati esclusi i partecipanti che avevano assunto qualsiasi integratore alimentare durante l'anno precedente. Inoltre sono stati esclusi i dati derivati da bambini con anomalie genetiche conosciute, in quanto potenzialmente influenzanti i risultati delle analisi. I criteri di inclusione per il gruppo di controllo era l'assenza di preoccupazioni da parte dei genitori per il comportamento generale o scolastico dei rispettivi figli, confermato da un clinico che escludeva la presenza di qualsiasi disturbo comportamentale infantile secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-IV) o per la scala di valutazione per l'ADHD utilizzata nel seguente studio.

Sono stati eseguiti dai genitori e dai figli inclusi nello studio i seguenti questionari. I test delle variabili di attenzione (Tests of Variables of Attention, TOVA version 7) sono test di performance continui utilizzati per valutare l'attenzione e l'impulsività e possono essere utili come parte di una valutazione diagnostica e per la rilevazione degli effetti del trattamento. Sono test computerizzati non verbali, con effetti trascurabili della componente pratica e hanno una solida coerenza interna. I punteggi sono derivati dalla valutazione degli errori di omissione, errori di esecuzione, del tempo di risposta e della variabilità del tempo di risposta. Un punteggio inferiore a -1,80 è considerato indicativo di ADHD, mentre punteggi superiori ad 1 sono considerate 'normali'. La scala ATBRS (Australian Twin Behaviour Rating Scale) è stata sviluppata e validata in un grande studio su gemelli australiani da Levy et al. ed è basata sulla versione del DSM III-R. Venti elementi sono valutati in base al loro verificarsi con una scala che va da 0 a 3, in cui 0 indica l'assenza e 3 la presenza frequente del fenomeno. La scala ha alta affidabilità interna ed è stata convalidata rispetto alle interviste diagnostiche. Per valutare la presenza di ASD, è stata utilizzata la scala CARS (Childhood Autism Rating Scale), sviluppata per migliorare le precedenti classificazioni dei bambini con autismo. Essa è composta da 15 categorie di misura valutate con un valore continuo da 1 (normale) a 4 (gravemente anomalo), prendendo in considerazione il livello di età di sviluppo. Queste categorie sono sommate per fornire un punteggio CARS totale che va da 15-60. Il punteggio ha una buona consistenza interna e buona validità nel correlare con le valutazioni cliniche. Cinque ml di sangue venoso sono stati raccolti da ogni paziente reclutato e messi in una provetta contenente eparina. Questi campioni sono stati poi analizzati con gas cromatografia entro due giorni dalla raccolta in un laboratorio di biochimica centralizzato (Healthscope Pathology) per valutare i livelli di acidi grassi eritrocitari. Sono stati presi in considerazione come acidi grassi l'AA, l'EPA, il DHA, il rapporto tra AA/EPA ed il rapporto totale di n-3/n-6.

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software SPSS versione 21. Sono state calcolate medie e deviazioni standard valutando l'eventuale distribuzione gaussiana dei valori ottenuti. Come test statistici sono stati utilizzati il chi-square test per confrontare i gruppi per sesso e composizione, mentre l'analisi della varianza ad una via (ANOVA) è stata eseguita con l'analisi post-hoc di Tukey per confrontare l'età, i punteggi dei test comportamentali ed i livelli di PUFA nei vari gruppi. Inoltre, la correlazione di Pearson è stata usata per studiare l'associazione tra i livelli di PUFA ed i punteggi delle scale per l'ADHD, TOVA e CARS. Il livello di significatività è stato fissato a valori di $p=0.05$.

Come previsto, i bambini con ADHD hanno presentato punteggi significativamente più alti sulla scala ADHD e punteggi inferiori nella scala TOVA rispetto ai controlli. I bambini affetti da ADHD e ASD avevano livelli eritrocitari più bassi di DHA, EPA, AA, un più alto rapporto AA/EPA ed un più basso rapporto di n-3/n-6 rispetto ai controlli. I bambini con ASD hanno mostrato un livello minore di DHA, EPA e AA ma un rapporto più elevato n-3/n-6 rispetto ai bambini con ADHD. L'analisi di eventuali correlazioni, non ha mostrato alcuna relazione significativa tra età ed i punteggi delle scale ADHD, TOVA o CARS. Inferiori livelli eritrocitari di DHA, EPA, rapporto di n-3/n-6 ed un più alto rapporto di AA/EPA sono stati associati con più alti punteggi nella scala

di ADHD nel campione comprendente bambini con ADHD e controlli, mentre maggiori livelli di DHA, EPA, AA, n-6/n-3 sono stati associati con punteggi più alti nella scala TOVA. Considerando la coorte di bambini con ASD, livelli più bassi di EPA, DHA e AA sono stati associati con più alti punteggi nella scala di CARS.

I bambini con ADHD ed autismo hanno mostrato livelli più bassi di EPA, DHA e AA rispetto ad un gruppo di controllo ed un più grande rapporto di acidi grassi polinsaturi n-6/n-3, correlato significativamente con i sintomi. Sono necessari ulteriori studi per investigare il ruolo fisiopatologico del metabolismo degli acidi grassi in questi disturbi.

Questo studio ha riscontrato livelli più bassi di acidi grassi polinsaturi (EPA e DHA) nei bambini con ADHD e ASD rispetto ai controlli di pari età di sviluppo. Inoltre, bassi livelli di DHA, EPA e del rapporto n-3/n-6 o un maggiore rapporto AA/EPA sono stati correlati con una maggiore gravità dei sintomi. Precedenti studi hanno riportato livelli di DHA eritrocitari tra l'1,35% e il 5,70% nei bambini con ADHD, rispetto a valori compresi tra 2,08% al 5,83% per i controlli. I livelli di DHA nel studio descritto sopra sono stati del 2,28% nei bambini con ADHD, 0,85% nei bambini con ASD e del 4,72% nei controlli. Secondo l'omega-3 index, livelli combinati di EPA più DHA sotto il 4% conferiscono maggiore rischio di mortalità per malattie cardiovascolari, mentre i livelli compresi tra 8-12% forniscono la massima protezione. L'omega-3 index nel nostro studio è stato del 3,17% nei bambini con ADHD e 1,41% in quelli con ASD rispetto al 6,51% per i controlli, associando dunque la coorte con malattie psichiatriche a possibili rischi cardiovascolari aumentati. È possibile inoltre che bassi livelli di n-3 contribuiscano con meccanismi biologici non ancora scoperti alle comorbidità psichiatriche tra le quali l'ADHD e l'ASD. Alcuni studi nei bambini con ADHD hanno riportato un miglioramento dei sintomi dopo supplementazione con dieta ad alto rapporto di EPA/DHA (3:1), rendendo più rilevante il ruolo del DHA nello sviluppo di questa patologia.

Sono necessari ulteriori studi che prevedano la supplementazione con DHA combinati con EPA, associati ad analisi seriate dei rispettivi livelli ematici di acidi grassi polinsaturi, per potere meglio definire il loro ruolo nell'ADHD e nell'ASD.

Contrariamente alle aspettative, il presente studio ha trovato più bassi livelli di AA in bambini con ADHD ed in particolare con ASD rispetto ai controlli ed una piccola correlazione tra minore AA e punteggi minori nella scala TOVA (ADHD) o CARS (ASD). Tuttavia il rapporto tra AA ed EPA era più alto nei bambini con ADHD e ASD rispetto ai controlli.

Nei bambini con autismo lo squilibrio potrebbe essere dovuto ad una minore variazione nella tipologia di cibi assunti con la dieta, a causa di preferenze alimentari restrittive. Questa ipotesi non è però confermata da studi prospettici. Altre ipotesi includono la possibilità che nei disturbi dello sviluppo neurologico sia presente un alterato metabolismo degli acidi grassi insaturi, con maggiore ossidazione delle membrane lipidiche, ridotta attività perossisomiale o ipermetabolismo delle membrane lipidiche ad opera della fosfolipasi A2.

A queste ipotesi va ad aggiungersi un possibile squilibrio del metabolismo lipidico della flora intestinale, parzialmente indagato in altri studi.

Tra i limiti di questo studio va citata l'assenza di un regime alimentare controllato.

Lavori futuri dovrebbero esplorare ulteriormente il ruolo del metabolismo degli acidi grassi nei disturbi dello sviluppo neurologico, il ruolo dei microrganismi intestinali, e possibili parametri che possano predire la risposta al trattamento.

Parole chiave: Omega-3, Omega-6, acido arachidonico, autismo, ADHD, studio caso controllo.

Conflitto di interessi: nessuno degli autori ha dichiarato la presenza di eventuali conflitti di interessi.

Riferimenti bibliografici:

Parletta N, Niyonsenga T, Duff J (2016)

Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls.

PLoS ONE 11(5): e0156432. doi:10.1371/ journal.pone.0156432.

Efficacia, abbandono e sicurezza di darunavir/ritonavir nei pazienti infetti da HIV-1 nella pratica clinica routinaria in Italia: uno studio post-autorizzativo osservazionale*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Darunavir (DRV; TMC114) è un inibitore delle proteasi di seconda generazione recentemente approvato per l'uso in combinazione con ritonavir, un inibitore delle proteasi di prima generazione (DRV/r) sia in pazienti naïve sia in pazienti già trattati con una terapia antiretrovirale (ARV).

È ben noto che la diminuzione del titolo del virus è più difficile da ottenere in pazienti con un alto titolo virale o con bassi livelli di CD4⁺. Ma una meta-analisi degli studi clinici condotti su pazienti che avevano già fatto una ART ha mostrato che la riduzione dei livelli del titolo virale nei pazienti trattati con DRV/r era indipendente dai livelli iniziali del titolo. In pazienti naïve per ART e trattati con DRV/r è stato osservato lo stesso fenomeno, non confermato da altri studi.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia di DRV/r nella routine clinica italiana nelle condizioni imposte dall'autorizzazione locale. La risposta virologica è stata valutata in pazienti precedentemente trattati con DRV, in pazienti precedentemente trattati con ARV ma non con DRV e in pazienti mai trattati con ARV.

Lo studio osservazionale è stato condotto in 36 centri ospedalieri italiani. L'efficacia, la sicurezza e la perseveranza del trattamento sono stati valutati in 4 gruppi di pazienti adulti: 2 precedentemente trattati con DRV/r e 2 DRV/r-naïve. Nel primo gruppo sono stati inclusi i pazienti che hanno iniziato il trattamento con DRV/r prima del luglio 2007, facenti parte del "Early Access Program" (EAP). Questi pazienti quando hanno iniziato questo trattamento erano già stati trattati con numerosi farmaci che non avevano portato ad una risposta virologica ed erano a rischio di progressione immunologica o clinica. Il gruppo 2 includeva pazienti che già ricevevano DRV/r, ma che avevano iniziato il trattamento dopo luglio 2007 (data di autorizzazione alla commercializzazione) con dati clinici disponibili a partire dall'inizio del trattamento. Il gruppo 3 includeva pazienti DRV-naïve ma trattati con altri tipi di ARV. Infine, nel gruppo 4 sono stati inclusi pazienti DRV-naïve, ARV-naïve.

I pazienti sono stati trattati con DRV/r nella pratica clinica routinaria, secondo le caratteristiche indicate nel "European Summary of Product Characteristics" e in accordo con la "Circolare del Ministero della Salute" datata 02/09/2002 e le linee guida locali sugli studi osservazionali datate 20/03/2008. La decisione di trattare con DRV/r è stata presa dal clinico secondo le linee guida e non dal protocollo clinico dello studio.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti: con ipersensibilità a DRV/r o ad uno dei suoi eccipienti, insufficienza epatica severa (Child-Pugh class C), co-somministrazione di farmaci noti per interagire con DRV/r, gravidanza o allattamento, pazienti incapaci di leggere, capire e firmare il consenso informato, che avevano sospeso precedentemente il trattamento con DRV/r per qualsiasi motivo, che partecipavano già ad altri studi.

L'outcome primario dello studio è stato quello di valutare l'efficacia di DRV/r usato in combinazione con altri ARV con riferimento alla risposta virologica definita come livelli virali (VL) < 50 copie/ml). Outcome secondario è stato quello di valutare la risposta immunologica, variazioni nei parametri di laboratorio, l'incidenza degli effetti avversi, l'abbandono dello studio per qualsiasi ragione o per una ragione specifica (con particolare riferimento alla mancata risposta virologica). I pazienti sono stati visitati dopo 1 mese dall'inserimento nello studio, dopo 3 mesi e, successivamente, ogni 3 mesi (come previsto dalla pratica clinica di routine). Le analisi del sangue chimico-cliniche sono state effettuate ogni 6 mesi circa.

Sono stati arruolati 883 pazienti dal 5 giugno 2009 al 30 novembre 2012 e il follow-up è durato fino alla fine del 2012. Per 875 pazienti è stata effettuata l'analisi di efficacia e sicurezza. In media ciascun paziente è stato seguito per 95 settimane. I 4 gruppi differivano largamente per rilevanti fattori anamnestici e di laboratorio.

Il numero medio di farmaci utilizzati nel corso della ARV prima dell'arruolamento in questo studio erano 13 nel gruppo 1, 8 nel gruppo 2 e 7 nel gruppo 3. Il 61% dei pazienti hanno ricevuto nel corso dello studio altri 2 trattamenti (oltre al DRV/r). Il gruppo più numeroso è risultato quello dei pazienti che hanno ricevuto tenofovir+emtricitabina (55%). I pazienti hanno ricevuto inizialmente 600/100 mg di DRV/r due volte al giorno o 800/100 mg una volta

al giorno. Più del 96% dei pazienti hanno continuato lo stesso dosaggio durante l'intero studio. Una grande percentuale di pazienti nei gruppi 1, 2 e 3 avevano una lunga durata dell'infezione. Nei gruppi 1, 2 e 3 (pazienti non naïve per ARV) la risposta virologica (VL<50 copie/ml) all'ultima visita è stata migliore quando VL<50 copie/ml alla visita di baseline ($p<0,01$ in comparazione ai pazienti con VL>50 copie/ml). Nel complesso, hanno avuto una risposta virologica il 73% nel gruppo 1, il 77% nel gruppo 2, il 54% nel gruppo 3 e il 68% nel gruppo 4. Analizzando la risposta virologica in ciascun gruppo dopo 48 e 96 settimane di trattamento, nel gruppo 1 la differenza nella risposta tra pazienti con VL<50 e pazienti con VL>50 copie/ml alla baseline è stata altamente significativa ($p<0,0001$). Nel gruppo 2 la differenza nella risposta tra VL< e VL>50 copie/ml alla baseline è stata altamente significativa a 48 settimane ($p<0,0001$) e non significativa a 96 settimane ($p=0,15$). Nel gruppo 3 la differenza nella risposta tra VL< e VL>50 copie/ml alla baseline è non è stata significativa né a 48 settimane ($p=0,15$) né a 96 settimane ($p=0,46$). In un'analisi secondaria è stato considerato come risposta virologica VL<400 copie/ml. In questo caso il numero dei pazienti che rispondono sale considerevolmente essendo il 95,2%, 94,2%, 85,0% e 94,6% nei quattro gruppi rispettivamente. Solo 16 pazienti hanno abbandonato lo studio per una non risposta virologica. Di questi, 8 erano nel gruppo 1, 4 nel gruppo 2, 1 nel gruppo 3 e 3 nel gruppo 4.

La percentuale di risposta nei gruppi 3 e 4 (DRV-naïve) è stata inferiore che negli altri 2 gruppi, probabilmente perché la maggior parte dei pazienti nel gruppo 3 e 4 avevano valori di VL alla baseline molto più alti degli altri pazienti.

All'interno del sottogruppo dei pazienti con VL<50 copie/ml alla baseline, nei pazienti con CD4⁺>200 cellule/ml la risposta virologica è stata simile a quella dei pazienti con CD4⁺<200 cellule/ml. La stessa mancata correlazione con la conta dei CD4⁺ cosa è stata osservata nei pazienti con VL>50 copie/ml.

In totale 213 pazienti hanno interrotto lo studio. Il 75% nel gruppo 1, l'83% nel gruppo 2, il 63% nel gruppo 3 e 66% nel gruppo 4. Il 3% dei pazienti ha abbandonato lo studio per compliance non buona. In totale, 26 pazienti sono morti durante lo studio, ma nessuna di queste morti è stata ritenuta dipendente dal trattamento DRV/r. la percentuale di pazienti che hanno continuato il trattamento nel corso di 1 anno è stata 90% nel gruppo 1 e 2, 77% nel gruppo 3, 78% nel gruppo 4.

I livelli di CD4⁺ variavano molto alla baseline fra i 4 gruppi, essendo molto più alti nei pazienti precedentemente trattati con DRV che nei DRV-naïve, specialmente se ARV-naïve. In tutti i gruppi i livelli di CD4⁺ sono aumentati nell'ultima visita rispetto alla visita di baseline. Gli aumenti medi sono stati di 54-59 cellule/ml nei gruppi precedentemente trattati con DRV, 138 cellule/ml nei pazienti precedentemente trattati con ARV ma DRV-naïve e 226 cellule/ml nei pazienti ARV-naïve.

Il trattamento con DRV/r è stato ben tollerato. Il 35% dei pazienti ha riportato almeno 1 evento avverso. Il 3% dei pazienti ha abbandonato lo studio per effetti avversi, i più frequenti dei quali sono stati diarrea (5 pazienti) e rash (4 pazienti).

I risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza del trattamento osservati in questo studio sono simili a quelli osservati negli studi di fase 3 su pazienti DRV-naïve, ARV-naïve. I limiti di questo studio sono quelli degli studi osservazionali, inclusa, ovviamente, la mancanza di un gruppo di controllo.

In conclusione, lo studio dimostra che la terapia DRV/r è efficace e ben tollerata in tutti i tipi di pazienti analizzati. Il trattamento con DRV/r ed altri anti-retrovirali causa la soppressione del titolo virale in un'alta percentuale di pazienti e vengono descritti pochi abbandoni in seguito alla mancanza di risposta virologica.

Conflitti di interesse: Un autore è stato pagato dalla Janssen-Cilag per effettuare l'analisi statistica. Due autori, tra cui l'autrice corresponding author, sono dipendenti della Janssen-Cilag. Il primo autore è stato consulente di diverse case farmaceutiche, inclusa la Janssen-Cilag. Altri autori hanno partecipato a board di case farmaceutiche, inclusa la Janssen-Cilag.

Parole chiave: darunavir, ritonavir, pazienti HIV-1 positivi

Riferimenti bibliografici: Antinori A et al. Effectiveness, durability, and safety of darunavir/ritonavir in HIV-1-infected patients in routine clinical practice in Italy: a postauthorization noninterventional study. Drug Design, Development and Therapy 2016;10 1589-1603.

Profilo di efficacia e tollerabilità dei beta-bloccanti in relazione all'età e al genere in pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare ridotta: risultati di una meta-analisi di dati individuali

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

I beta-bloccanti sono farmaci che riducono la morbilità e la mortalità in pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare ridotta e rappresentano un caposaldo del trattamento farmacologico sulla base delle più recenti evidenze. Le attuali linee guida per lo scompenso cardiaco non differenziano il trattamento in base all'età e al genere, sebbene l'inizio e il mantenimento della terapia farmacologica non sembra sia ideale né nei pazienti anziani né nelle donne. Poiché con l'avanzare dell'età aumenta la percentuale di pazienti di sesso femminile e gli anziani sono scarsamente arruolati nei trial clinici, vi sono delle perplessità in merito alla gestione del paziente anziano con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare ridotta. Tuttavia, dati di sottopopolazione e i risultati dello studio SENIORS suggeriscono che l'efficacia dei beta-bloccanti è mantenuta nel soggetto anziano.

Alla luce di ciò, è stata effettuata una meta-analisi su un ampio set di dati individuali derivanti da studi clinici randomizzati e controllati al fine di indagare la correlazione tra il profilo di efficacia e sicurezza dei beta-bloccanti con l'età e il genere.

La meta-analisi di dati individuali (*Individual Patient Data*, IPD) è stata condotta dal *Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group* (BB-meta-HF), un gruppo di lavoro nell'ambito di un progetto multinazionale che valuta e associa i dati individuali di ciascun paziente derivanti dai principali trial clinici randomizzati e controllati nello scompenso cardiaco trattato con beta-bloccanti. Il Gruppo è composto dai principali sperimentatori di tali trial clinici ed esperti internazionali, con il supporto di 4 aziende farmaceutiche interessate (AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck Serono e Menarini).

È stata, quindi, eseguita dal Gruppo BB-meta-HF una ricerca computerizzata (es. MEDLINE e Current Contents), per identificare tutti gli studi randomizzati e controllati, pubblicati e non pubblicati, relativi al confronto testa a testa tra beta-bloccanti e placebo, in cui era stato previsto l'arruolamento di più di 300 pazienti ed un *follow-up* di più di 6 mesi. In base alla revisione sistematica della letteratura, gli 11 studi inclusi coprivano il 95,7% dei partecipanti eleggibili reclutati nei trial clinici [*Australia/New Zealand Heart Failure Study (ANZ)*, *Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST)*, *Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction Study (CAPRICORN)*, *Carvedilol Hibernating Reversible Ischaemia Trial: Marker of Success Study (CHRISTMAS)*, *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS I)*, *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II)*, *Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Study (COPERNICUS)*, *Metoprolol in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Study (MDC)*, *Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*,^{22 23} *the SENIORS Study* e *US Carvedilol Heart Failure Study (US-HF)*]. L'*outcome* primario degli studi era la mortalità da tutte le cause, inclusi tutti i decessi riportati in ciascuno studio, mentre i principali *outcomes* secondari erano la mortalità da tutte le cause durante il periodo di studio, tutti i decessi per cause cardiovascolari, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco o per cause cardiovascolari, infarto del miocardio fatale e non, ictus fatale e non e *outcome* composito di mortalità e ospedalizzazione. Gli *outcomes* di sicurezza erano focalizzati sulla sospensione del trattamento per insorgenza di eventi avversi (ipotensione, bradicardia, esacerbazione dello scompenso cardiaco, insufficienza renale ed alterazione della funzionalità respiratoria). Per 18.637 pazienti erano disponibili tutte le informazioni necessarie per l'analisi. Tuttavia, il numero di pazienti è stato ulteriormente ristretto in base al valore della frazione di eiezione ventricolare ridotta fissato al di sotto di 0,45. Inoltre, alla luce di precedenti dati relativi alla mancanza di un beneficio prognostico dei beta-bloccanti nei pazienti con fibrillazione atriale, sono stati valutati solo i pazienti con ritmo sinusale al basale. Per aumentare la potenza dell'analisi per età, sono stati, inoltre, esclusi i pazienti al di fuori dell'intervallo di età tra i 40 e gli 85 anni (4%). Tutte le analisi sono state condotte secondo il principio "*intention to treat*". I dati sono stati presentati come percentuali o intervalli interquartili (IQR). Nell'ambito dell'analisi statistica, è stato utilizzato il modello di regressione multivariato di Cox per il calcolo del rischio relativo (*Hazard ratio*, HR) (con intervallo di

confidenza al 95%). Il modello di analisi è stato aggiustato in base alle seguenti covariate: età, genere, pregresso infarto del miocardio, classe NYHA (*New York Heart Association*) al basale (I/II vs III/IV), frazione di eiezione ventricolare sinistra, pressione sistolica, terapia con diuretici, ACE-inibitori e sartani. Il numero finale di pazienti inclusi nell'analisi per l'*outcome* primario era 13.670. Inoltre, poiché il periodo di *follow-up* differiva tra i vari studi, i dati sono stati valutati fino a 1200 giorni (3,3 anni) dalla randomizzazione. È stato utilizzato il X^2 test e il I^2 statistic per valutare l'eterogeneità dell'*outcome* primario.

Sono stati inclusi nell'analisi 13.833 pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta in ritmo sinusale. L'età media era di 64 anni (IQR=55-71), il 24% (n=3283) dei pazienti era di sesso femminile e più anziane degli uomini [66 (58-73) vs 63(55-71)]. La durata media dello scompenso cardiaco prima dell'arruolamento era di 3 anni (1-6) e la frazione di eiezione ventricolare sinistra di 0,27 (0,20-0,33). Relativamente all'*outcome* primario, il 16% dei pazienti è deceduto durante il periodo di *follow-up* di 1,3 anni (IQR=0,8-1,9). Come atteso, la mortalità da tutte le cause è stata maggiore nei soggetti più anziani con percentuali relativamente più alte di morti per scompenso cardiaco piuttosto che nei pazienti più giovani. La percentuale di mortalità da tutte le cause era più bassa nelle donne in confronto agli uomini, ma le cause dei decessi erano simili. I beta-bloccanti hanno ridotto in maniera significativa la mortalità da tutte le cause rispetto al placebo [968 decessi/7060 (13,7%) vs 1222/6773 (18,0%)]. La riduzione del rischio relativo con beta-bloccanti era del 24%, con una riduzione del rischio assoluto del 4,3%. L'HR aggiustato era di 0,70 (IC95%: 0,64-0,77; $P<0,001$). L'analisi primaria per età non ha evidenziato alcuna correlazione con l'età ($P=0.1$). I beta-bloccanti sono risultati efficaci sia negli uomini che nelle donne, nell'intera popolazione considerata e per qualsiasi fascia d'età. Anche l'analisi di sensibilità ha identificato risultati simili per l'*outcome* primario.

Relativamente all'*outcome* secondario, è stata osservata una attenuazione del beneficio del beta-bloccante sulle morti per cause cardiovascolari all'aumentare dell'età ($P=0,04$), anche se restava una significativa riduzione degli eventi nei gruppi di età più avanzata. Simili risultati sono stati mostrati per l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e per cause cardiovascolari e per gli esiti clinici compositi. L'uso del beta-bloccante non ha ridotto la comparsa di infarto del miocardio e ictus fatali e non fatali nell'intero gruppo e in qualsiasi quartile d'età. Per gli esiti secondari l'effetto era analogo nel gruppo maschile e in quello femminile, senza alcuna correlazione con il genere. L'ospedalizzazione aumentava con l'età ed era simile in entrambi i sessi. Nel quartile di età più avanzata, i pazienti erano soggetti a più di un ricovero ospedaliero all'anno, con la metà degli accessi per scompenso cardiaco e durata media del ricovero di 7 giorni. La sospensione del trattamento per insorgenza di eventi avversi era simile sia nel gruppo con beta-bloccante che con placebo in base al genere e ai gruppi d'età, sebbene questa aumentava leggermente con l'età. In generale, un numero più basso di pazienti sospendeva il trattamento con beta-bloccanti (14,4% vs 15,6% nel gruppo placebo). Percentuali basse di sospensioni si avevano, inoltre, per altre cause, come ipotensione (0,7-1,6%), bradicardia (0-3,5%), esacerbazione dello scompenso cardiaco (2,0-4,9%), insufficienza renale (0-1,2%) e compromissione respiratoria (0,5-1,2%). La sospensione è risultata analoga sia in entrambi i sessi che nelle varie fasce d'età, tranne che per un piccolo eccesso nell'esacerbazione dello scompenso cardiaco nel quartile d'età più giovane delle donne in confronto agli uomini (5,4% vs 2,2%) e per bradicardia negli uomini più anziani (3,5% vs 0,7%). La dose di beta-bloccante non differiva tra i due generi e nelle varie fasce d'età.

In conclusione, la IPD meta-analisi descritta ha dimostrato, usando la quasi totalità dei dati disponibili dai trial clinici randomizzati e controllati condotti su pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare ridotta e ritmo sinusale in trattamento con beta-bloccanti, che non vi è evidenza di una correlazione clinicamente significativa tra età e genere rispetto alla mortalità da tutte le cause. È stato osservato un significativo beneficio con l'impiego del beta-bloccante in ogni quartile di età, nonostante l'eterogeneità dei vari trial, con una riduzione assoluta della mortalità di circa il 4% sia nel gruppo di pazienti più giovani che più anziani.

Come sottolineato dagli autori, tale analisi ha, inoltre, confermato che il trattamento con beta-bloccanti riduce la mortalità e il ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco in pazienti con frazione di eiezione ridotta e ritmo sinusale, indipendentemente dal genere e dall'età. Inoltre, il

profilo di tollerabilità è risultato simile a quello del placebo, avvalorando così l'impiego del beta-bloccante in tutti i pazienti con frazione di eiezione ridotta e ritmo sinusale e scoraggiando la pratica medica di negare tale terapia farmacologica nelle donne o nei pazienti anziani.

Come evidenziato nell'editoriale di accompagnamento, Hoes AW è dell'opinione che tale meta-analisi fornisca importanti informazioni a supporto delle raccomandazioni ai clinici, previste nelle attuali linee guida, di prescrivere beta-bloccanti, indipendentemente dal genere e dall'età. La tecnica meta-analitica impiegata da Kotecha D et al. (IPD meta-analisi) offre, inoltre, importanti vantaggi, quali la possibilità di armonizzare la definizione dei sottogruppi (come età, genere) o degli esiti o di correggere il dato in base alle caratteristiche di base. Tale tecnica offre un valore aggiunto ai dati individuali dei singoli trial e alle regolari meta-analisi, sottolineando l'importanza della condivisione dei dati tra i trialisti e i ricercatori, al fine di condurre IPD meta-analisi che migliorino la pratica clinica con un miglior beneficio per i pazienti.

Parole chiave: scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, beta-bloccanti, genere, età, meta-analisi di dati individuali.

Riferimento bibliografico:

Articolo: Kotecha D, et al; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.

Editoriale: Hoes AW. β blockers for heart failure. *BMJ*. 2016 Apr 20;353:i2074.

Conflitto d'interesse:

Lo studio è stato supportato dalle aziende farmaceutiche produttrici di beta-bloccanti, quali AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck Serono e Menarini Farmaceutica, che hanno fornito il pieno accesso ai dati del trial, senza alcun coinvolgimento nell'analisi dei dati e nella preparazione del manoscritto. Vari autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti (grants, fees) o di essere consulenti di alcune aziende farmaceutiche.

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 responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli)

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.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

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.