



## Newsletter numero 248 dell' 01.02.2019

**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

- Efficacia e tollerabilità della terapia con farmaci biologici rispetto a quelli tradizionali immunomodulanti nel trattamento della malattia di Behcet associata ad uveite: una revisione sistematica
- Profilo di efficacia reale e sicurezza di apixaban vs rivaroxaban in pazienti con tromboembolismo venoso: risultati di uno studio retrospettivo
- Effetti del linagliptin vs placebo sugli esiti cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo II ad altro rischio: lo studio clinico CARMELINA
- Rapporto tra la somministrazione di statine e prevenzione della progressione della retinopatia diabetica
- Uso della curcumina nel trattamento della steatosi epatica non alcolica
- Valutazione dell'uso della combinazione di destrometorfano e chinidina in pazienti con Demenza o Malattia di Parkinson a seguito dell'approvazione da parte della US Food and Drug Administration come trattamento per la Sindrome Pseudobulbare

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

- Valutazione dei pazienti arruolati consecutivamente e randomizzati al trattamento con stent ad eluizione di zotarolimus con polimero permanente versus stent ad eluizione di amphlimus privo di polimero
- Somministrazione di Mitomicina C con iontoforesi, come terapia di prima linea per il carcinoma uroteliale non muscolo invasivo, in pazienti refrattari alla terapia con bacillo di Calm ette-Guerin: analisi dell'outcome dopo 3 anni di follow up

**Efficacia e tollerabilità della terapia con farmaci biologici rispetto a quelli tradizionali immunomodulanti nel trattamento della malattia di Behcet associata ad uveite: una revisione sistematica***A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

La malattia di Behcet è un disordine sistemico idiopatico, classificato come vasculite e caratterizzato dalla presenza di ulcere ricorrenti a carico del cavo orale, genitale, cutaneo, lesioni vascolari e riduzione della vista e funzionalità del sistema nervoso centrale. La prevalenza della sintomatologia oftalmologica, inclusa l'uveite, varia dal 50 al 70% dei soggetti e talvolta è associata a complicazioni potenzialmente gravi, quali la cecità. Per tale motivo può essere fondamentale cominciare quanto prima il trattamento farmacologico. L'utilizzo di glucocorticoidi per via topica riesce a controllare la gravità e la durata dell'uveite in soggetti con in cui la ricorrenza della sintomatologia non è frequente. In pazienti, invece, che presentano frequenti ricorrenze si raccomanda il trattamento con glucocorticoidi per via sistemica. In accordo all'aggiornamento del 2018 delle raccomandazioni dell'EULAR per la gestione della malattia di Behcet, i soggetti con un'iniziale o ricorrente episodio di uveite dovrebbero essere trattati con glucocorticoidi ad elevato dosaggio, infliximab (IFX) o interferone- $\alpha$ . L'iniezione intravitreale di glucocorticoidi rappresenta un'opzione terapeutica, in aggiunta alla terapia sistemica, in soggetti con esacerbazione unilaterale. In caso di uveite anteriore isolata, immunosoppressori sistemici potrebbero essere presi in considerazione per coloro con giovane età, di sesso maschile e con esordio precoce della patologia. Le uveiti posteriori, invece, rappresentano una condizione grave che viene gestita con farmaci immunosoppressori come l'azatioprina (AZA), ciclosporina (CsA) e in combinazione con glucocorticoidi. Con l'utilizzo di anticorpi monoclonali, quali infliximab (IFX) e adalimumab (ADA), la prognosi oculare è migliorata definitivamente; vi sono, inoltre, sporadiche evidenze scientifiche positive per altri anticorpi monoclonali, tuttavia, ad oggi, non vi sono studi di confronto tra le diverse strategie terapeutiche.

Sulla base di tali premesse l'obiettivo di tale studio è stato quello di condurre una revisione sistematica al fine di valutare l'efficacia e tollerabilità dei farmaci biologici rispetto ai glucocorticoidi o altri immunosoppressori di sintesi o placebo nella riduzione dell'uveite e il miglioramento della prognosi in pazienti con malattia di Behcet.

A tal fine sono stati selezionati tutti gli studi fino al mese di agosto 2017 che fornissero informazioni relative all'efficacia e sicurezza della terapia biologica rispetto a quella tradizionale nel trattamento dell'uveite associata alla malattia di Behcet. Sono stati consultati i seguenti database scientifici: Medline, Embase e Cochrane. Sono stati inclusi studi condotti su soggetti adulti con malattia di Behcet associata ad uveite, in trattamento con farmaci biologici o glucocorticoidi, CsA, AZA o placebo con outcome di efficacia, quali il tasso di uveite, acuità visiva (AV), sinechie posteriori, edema maculare, permeabilità della barriera emato-oculare, vasculiti retiniche e di sicurezza (come ad esempio le infezioni e/o neoplasie). Due revisori in maniera indipendente hanno provveduto alla selezione degli articoli sulla base dei criteri di inclusione. Gli articoli sono stati selezionati prima in base al titolo e abstract e poi mediante la lettura del testo. Al fine di valutare la qualità metodologica è stata utilizzata la scala di Oxford. La ricerca della letteratura ha prodotto 256 articoli, di cui 18 sono stati letti dettagliatamente. Ulteriori 12 articoli sono stati individuati tramite ricerca manuale. Infine, 9 studi rispondevano ai criteri di inclusione, di cui 6 studi clinici e 3 osservazionali retrospettivi per un totale di 378 pazienti di mezza età e per la maggior parte di sesso maschile. Relativamente al trattamento farmacologico, gli studi osservazionali confrontavano IFX vs CsA, IFN vs CsA+AZA oppure MTX+IFN $\alpha$ 2a vs AZA+CsA. Gli studi clinici, invece, confrontavano ADA con placebo, rituximab (RTX)+MTX vs AZA+ ciclofosfamida (CFM)+MTX, secukinumab (SEC) con placebo, daclizumab (DAC) vs placebo e pegIFN  $\alpha$ 2b con agenti sistemici immunosoppressivi. La maggior parte dei pazienti era stata trattata con glucocorticoidi ed altri farmaci immunosoppressivi come CsA, MTX, AZA, MFN o tacrolimus. Il follow-up medio era compreso tra 6-36 mesi e gli eventi avversi (AE) erano registrati come outcome secondario. 8 studi valutavano cambiamenti in termini di AV. Al 6 mese, nello studio IFX vs CsA, non si evidenziavano significativi cambiamenti (97% vs 93%). Risultati simili emergevano anche dallo studio RTX+MTX vs CSM+AZA+MTX ( $p=0,49$ ) e da quello con SEC vs placebo. Negli altri studi la AV migliorava alla

24esima settimana di IFX in maniera significativa rispetto alla combinazione di CsA con AZA o MTX. In uno studio osservazionale, inoltre, si osservava il miglioramento dell'AV al 36esimo mese in soggetti trattati con IFN $\alpha$ 2a in 6 occhi, mentre rimaneva stabile in 21. In 6 studi è stata valutata l'uveite acuta ed altre infiammazioni a carico dell'occhio. Uno studio mostrava che a 6 mesi l'IFX si associava meno a fenomeni infiammatori rispetto al trattamento con CsA. Altri studi riportavano che l'uveite al 24esimo mese era pari a 6,3 (4 - 7) nei soggetti in terapia convenzionale rispetto a 1,2 (0-4) in coloro trattati con IFX ( $p < 0,001$ ). La vasculite retinica è stata valutata in 2 studi così come l'edema retinico, mentre 3 hanno valutato l'edema maculare. Relativamente alla vasculite retinica, il primo studio riportava una tendenza verso la riduzione degli episodi associata alla combinazione di RTX+MTX (da  $2,55 \pm 1,46$  a  $1,75 \pm 1,46$ ,  $p = 0,057$ ) a differenza di quanto osservato con CFM+AZA (da  $2,3 \pm 1,06$  a  $2,05 \pm 1,5$ ,  $p = 0,31$ ). Un altro studio riportava la riduzione del numero di recidive associata alla terapia con IFX. Due RCT, in cui si confrontava ADA vs placebo, riportavano un cambiamento medio dell'edema retinico centrale alla 6 settimana; inoltre, uno di questi studi osservava risultati migliori con ADA. Tuttavia, in termini di edema maculare i due RCT non riscontravano differenze significative tra i gruppi di trattamento. In un RCT è stata valutata l'attività infiammatoria usando l'indice corretto per l'attività della patologia (Total Index adjusted to the activity of the disease - TADAI) e l'indice totale dell'attività antinfiammatoria (total index of inflammatory activity - TIAI). Al sesto mese, il cambiamento medio del TADAI nel gruppo RTX+MTX è stato da 41,7 a 34,7 ( $p = 0,009$ ) e in quello CC da 43,4 a 39,8 ( $p = 0,052$ ). Lo stesso si è osservato anche in termini di TIAI. Relativamente alla funzionalità visiva, valutata mediante il questionario NEI-Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ25), il trattamento con ADA si associava ad un miglioramento significativo vs placebo. Inoltre, uno studio evidenziava come a due anni dal trattamento, la terapia con IFX era associata meno a complicazioni oftalmologiche rispetto agli altri farmaci. L'atrofia ottica è stata rilevata nel 60% dei pazienti assegnati a farmaci convenzionali rispetto al 30% di quelli trattati con IFX. In termini di eventi avversi, registrati in tutti gli studi selezionati, quelli in sede di infusione e cutanei sono risultati quelli a maggiore frequenza in soggetti trattati con farmaci biologici. Ipertensione, anomalie renali ed epatiche e citopenia sono stati gli eventi avversi più frequenti in soggetti trattati con terapie convenzionali.

In conclusione, i risultati dello studio evidenziano che in soggetti affetti da malattia di Behcet con interessamento oculare sia la terapia convenzionale con immunosoppressori che quella con farmaci di origine biologica è in grado di migliorare alcuni outcomes clinici. Dal confronto dei due tipi di intervento farmacologico, dai dati non è possibile definire una chiara superiorità. Viste le evidenze cliniche ad oggi disponibili, sicuramente si rende necessario condurre studi clinici di confronto.

**Riferimento bibliografico:** Urruticoechea-Arana A, Cobo-Ibáñez T, Villaverde-García V, Santos Gómez M, Loza E, Vargas-Ororio K, Fariñas Padrón L, Diaz-Gonzalez F, Calvo-Río V, Blanco R. Efficacy and safety of biological therapy compared to synthetic immunomodulatory drugs or placebo in the treatment of Behçet's disease associated uveitis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2019 Jan;39(1):47-58.

**Parole chiave:** revisione sistematica della letteratura, uveite, terapia biologica, malattia di Behcet.

### **Profilo di efficacia reale e sicurezza di apixaban vs rivaroxaban in pazienti con tromboembolismo venoso: risultati di uno studio retrospettivo**

*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

Il tromboembolismo venoso (TEV), che comprende l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda, colpisce approssimativamente 200.000 persone ogni anno negli USA. Il 30% di questi pazienti svilupperà una recidiva entro 10 anni dall'evento iniziale. Il trattamento anticoagulante continuo può ridurre il rischio di recidiva di TEV, ma si correla ad aumentato rischio di sanguinamento. Sebbene il warfarin sia stato per decenni il farmaco di scelta, a causa di alcuni vincoli associato al suo impiego, gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), come il rivaroxaban e l'apixaban, sono sempre più utilizzati nella pratica clinica. Le

linee guida americane CHEST raccomandano l'uso di DOAC in pazienti con TEV senza una diagnosi associata di cancro; tuttavia, ad oggi non sono stati condotti studi di confronto testa a testa tra i diversi DOAC in pazienti con TEV. La maggior parte delle prove disponibili proviene da studi clinici randomizzati, che hanno confrontato i DOAC rispetto alla terapia standard o al placebo; fra questi, i risultati dello studio AMPLIFY hanno mostrato che apixaban non è inferiore alla terapia standard (enoxaparina sottocutanea seguita da warfarin) nella prevenzione di recidive di TEV ed è associato ad un rischio di sanguinamento inferiore. Anche i risultati dello studio EINSTEIN hanno mostrato che rivaroxaban non è inferiore alla terapia standard (enoxaparina sottocutanea seguita da warfarin o acenocumarolo), mostrando rispetto a quest'ultima un simile profilo di sicurezza. Sono, invece, ancora in corso due studi di confronto testa a testa tra apixaban e rivaroxaban, il COBRA e IL CANVAS.

Al fine di confrontare l'efficacia e la sicurezza (in termini di rischio di sanguinamento maggiore e minore) di apixaban vs rivaroxaban nella prevenzione delle recidive in pazienti con TEV, è stata condotta un'analisi retrospettiva basata sulla popolazione dei dati riportati nei database Truven Health MarketScan e Medicare Supplement claims.

Sono stati utilizzati i dati dal 1 gennaio 2014 al 31 dicembre 2016. I database utilizzati contengono informazioni su pazienti ambulatoriali e ospedalieri, spese sanitarie, prescrizione di farmaci, per oltre 57 milioni di individui negli Stati Uniti. Lo studio ha incluso pazienti di età  $\geq 18$  anni, con diagnosi di TEV ([ICD-9-CM], 415.1, 451.1, 453.2, 453.4, 453.5, 453.8 o 453.9), naïve al trattamento con apixaban o rivaroxaban e trattati con i suddetti farmaci per la prima volta entro 30 giorni della loro prima diagnosi di TEV. Non è stato possibile confrontare il trattamento con apixaban rispetto ad altri DOAC, come edoxaban o dabigatran, poiché l'edoxaban è stato approvato nel 2015 e il numero di pazienti trattati con dabigatran era basso ( $n=716$ ). Poiché i pazienti con TEV non provocato hanno un rischio maggiore di recidive, i pazienti sono stati classificati al basale come TEV provocato o non provocato. I pazienti sono stati considerati come TEV provocati se presentavano una diagnosi di neoplasia nei 6 mesi precedenti la diagnosi di TEV o una qualsiasi delle seguenti diagnosi nel corso dei 90 giorni precedenti la diagnosi di TEV: gravidanza, trauma, intervento chirurgico o ricovero ospedaliero per 3 o più giorni consecutivi. Infine, un altro sottogruppo di interesse è stato rappresentato da pazienti con neoplasia attiva per i quali è stato riscontrato un rischio di due o tre volte superiore di sviluppo di recidiva di TEV ed eventi emorragici. L'endpoint primario di efficacia è stato l'incidenza di recidiva di TEV; l'endpoint primario di sicurezza è stato, invece, l'incidenza di eventi emorragici maggiori, inclusi le emorragie intracraniche (ICD-9-CM: 430, 431, 432.0, 432.1 e 432.9), gastrointestinali (ICD-9-CM: 455.2, 455.5, 455.8, 456.0, 456.20, 530.7, 530.82, 531.0-531.6, 532.0-532.6, 533.0-533.6, 534.0-534.6, 535.01-535.61, 537.83, 562.02, 562.03, 562.12, 562.13, 568.81, 569.3, 569.85, 578.0, 578.1, e 578.9) ed altri eventi emorragici maggiori (ICD-9-CM: 423.0x, 459.0x, 599.7x, 719.11, 784.7x, 784.8x e 786.3x). Sono state considerate le seguenti covariate: dati demografici (sexo ed età), comorbidità (neoplasie, interventi chirurgici, trauma, iperlipidemia, anomalie della coagulazione, tabagismo, malattie respiratorie, epatiche, renali, anemia, abuso di alcol, uso di droghe, storia di sanguinamento, cardiopatia ischemica, infarto miocardico, ictus, insufficienza cardiaca, vene varicose e trombocitopenia), precedente uso di farmaci (terapia antiplastrinica, corticosteroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS], inibitori dell'enzima ACE, aspirina,  $\beta$  bloccanti, calcio antagonisti, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, inibitori di pompa, diuretici dell'ansa, risparmiatori di potassio o tiazidici, vasodilatatori, estrogeni e inibitori della ciclo-ossigenasi-2). È stato, inoltre, calcolato il punteggio di sanguinamento HAS-BLED, in base alla presenza delle seguenti condizioni: ipertensione, funzionalità renale ed epatica, ictus, sanguinamento, età  $> 65$  anni, uso di alcol o di droghe e uso di farmaci che predispongono a fenomeni emorragici (ad esempio, aspirina, clopidogrel e FANS).

Sono stati identificati 3.387 pazienti naïve al trattamento con apixaban e 35.243 naïve al trattamento con rivaroxaban. Di tali pazienti, 15.254 sono stati inclusi nella coorte (3.091 trattati con apixaban e 12.163 trattati con rivaroxaban). Il follow-up medio è stato pari a 99 giorni in entrambi i gruppi. Sono stati identificati 25 casi di recidiva di TEV tra i pazienti trattati con apixaban e 254 casi tra i pazienti trattati con rivaroxaban. L'incidenza grezza di recidiva di TEV è risultata pari a 3/100 anni-persona tra i pazienti trattati con apixaban e 7/100 anni-persona tra i pazienti trattati con rivaroxaban. Nel modello di rischio proporzionale di Cox, l'uso

di apixaban è stato associato a un rischio più basso di recidiva di TEV rispetto a rivaroxaban (hazard ratio [HR] 0,37 [Intervallo di Confidenza IC95%: 0,24-0,55];  $p < 0,0001$ ). L'incidenza di sanguinamento maggiore è risultata pari a 3/100 anni-persona nel gruppo apixaban e 6/100 anni-persona nel gruppo rivaroxaban. Nel modello di rischio proporzionale di Cox, l'uso di apixaban è stato associato a un rischio più basso di sanguinamento maggiore rispetto al rivaroxaban (HR 0,54 [IC95%:0,37-0,82];  $p = 0,0031$ ). I decessi sono risultati superiori tra i pazienti trattati con rivaroxaban rispetto ai pazienti trattati con apixaban (1,5% vs 1,0%). Infine, l'incidenza di sanguinamento minore è risultato pari a 20/100 anni-persona nel gruppo apixaban e 34/100 anni-persona nel gruppo rivaroxaban. Nel modello di rischio proporzionale di Cox, l'uso di apixaban è stato associato a un rischio più basso di sanguinamento minore rispetto al rivaroxaban (HR 0,57 [IC95%:0,48-0,67];  $p < 0,0001$ ).

In accordo a quanto riportato dagli autori, il presente studio è stato il primo ad aver confrontato gli effetti della terapia con apixaban vs rivaroxaban nel mondo reale in pazienti con TEV. I risultati ottenuti hanno mostrato che l'uso di apixaban si associa ad una riduzione significativa del rischio di recidive in pazienti con TEV e di eventi emorragici maggiori. Questi risultati sono stati confermati anche in pazienti con e senza neoplasia, malattia renale, con TEV provocato e non provocato.

Differentemente dai risultati del presente studio, Cohen e coll. hanno valutato indirettamente l'efficacia e la sicurezza dei DOAC, senza riscontrare alcuna differenza nel rischio di recidiva di TEV tra apixaban e rivaroxaban. Simili risultati sono stati ottenuti da una meta-analisi, che non ha trovato nessuna differenza significativa nel rischio di recidiva tra apixaban e rivaroxaban (RR 0,57 [IC95%:0,29-1,15]). I risultati di queste analisi sembrano, dunque, in contraddizione con i risultati del presente studio.

Il presente studio si caratterizza per numerosi punti di forza. È stato, infatti, condotto utilizzando i dati provenienti dal database *Truven Health MarketScan*, che raccoglie a livello nazionale le informazioni relative a pazienti inclusi in programmi di assicurazione e consente la raccolta di dati sull'esposizione a farmaci e sugli *outcome* clinici; la dimensione del campione inclusa nello studio era ampia tanto da consentire di valutare gli effetti del trattamento in sottopopolazioni di pazienti tra loro eterogenee; infine, sebbene i pazienti trattati con apixaban erano solitamente più anziani e con più comorbidità (malattie cardiache ischemiche, iperlipidemia e ipertensione) rispetto a coloro trattati con rivaroxaban, l'impiego del *propensity score* ha consentito di regolare tali differenze. D'altro canto, lo studio presenta una serie di limiti. In primis, non è stato possibile rilevare gli eventi fatali che si sono verificati nel *setting* ambulatoriale; in secondo luogo, non è stato fatto un confronto con altri DOAC a causa del numero limitato di pazienti che assumevano questi farmaci. Infine, non è possibile escludere che vi siano stati *bias* nella raccolta di informazioni circa i parametri di laboratorio e di altre variabili (ad esempio, il D-dimero), nella definizione degli *outcome* (basata sui codici ICD) e nella selezione dei pazienti. Alla luce di tali limitazioni, i risultati di questo studio non possono essere generalizzati alla popolazione generale. In conclusione, questa analisi retrospettiva mostra che la terapia con apixaban si correla ad un rischio ridotto di sviluppare una recidiva di TEV ed eventi emorragici maggiori rispetto alla terapia con rivaroxaban. Al fine di confermare tali risultati, sono necessari ulteriori studi su casistiche di pazienti più ampie.

**Riferimento bibliografico:** Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2019 Jan;6(1):e20-e28.

**Parole chiave:** apixaban, rivaroxaban, recidiva, tromboembolismo venoso, eventi avversi emorragici, studio retrospettivo

**Conflitti di interessi:** non sono stati ricevuti *grant* per la conduzione dello studio; gli autori dichiarano conflitti di interesse.

**Effetti del linagliptin vs placebo sugli esiti cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo II ad alto rischio: lo studio clinico CARMELINA***A cura del Prof. Domenico Motola*

Il diabete di tipo 2 è un importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari (CV) e renali. A causa di una serie di problemi di sicurezza CV associati ad alcuni agenti ipoglicemizzanti, dal 2008 la valutazione della sicurezza CV dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti da parte degli anti regolatori americani ed europei viene effettuata mediante l'esecuzione di ampi studi di non inferiorità rispetto al placebo. Il linagliptin è un inibitore selettivo del DPP-4, da somministrare una volta al giorno, approvato per la gestione della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2. I primi dati clinici preliminari di fase 3 hanno dimostrato che linagliptin aveva un'efficacia ipoglicemizzante e avevano ipotizzato un potenziale effetto benefico a livello CV e renale.

**Obiettivi**

Lo studio CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin) è stato progettato per valutare la sicurezza CV e gli esiti renali del linagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiorenale.

**Disegno dello studio**

Studio randomizzato, controllato con placebo, multicentrico, condotto da agosto 2013 ad agosto 2016 presso 605 siti clinici in 27 paesi. Sono stati arruolati pazienti adulti con diabete di tipo 2, con valori di emoglobina A1c in un intervallo compreso tra 6,5% e 10,0%, ad alto rischio cardiovascolare (storia di malattia vascolare e rapporto urina-albumina-creatinina [UACR] > 200 mg / g) e alto rischio renale (eGFR ridotta e micro- o macroalbuminuria). I pazienti con malattia renale terminale (ESRD) sono stati esclusi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere linagliptin, 5 mg una volta al giorno (n = 3494) o placebo una volta al giorno (n = 3485), in aggiunta alle cure di base. Altri farmaci ipoglicemizzanti o l'insulina potevano essere aggiunti in base alle necessità cliniche e alle linee guida cliniche locali. Dopo la randomizzazione, i partecipanti sono tornati per visite di follow-up dopo 12 settimane e poi ogni 24 settimane fino alla fine dello studio. Una visita di controllo finale è stata programmata 30 giorni dopo la fine del trattamento.

**End-point**

L'esito primario era rappresentato dal tempo alla prima occorrenza dell'end-point composito di morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (eventi avversi CV maggiori (MACE)). I criteri per la non inferiorità di linagliptin rispetto al placebo sono stati definiti dal limite superiore dell'IC del 95% su 2 lati per il rapporto di rischio (HR) di linagliptin rispetto al placebo inferiore a 1,3. L'esito secondario era il tempo alla prima insorgenza di morte per insufficienza renale, ESRD o diminuzione del 40% o superiore del valore di eGFR dal basale.

**Risultati**

Dei 6991 pazienti arruolati, 6979 (età media, 65,9 anni, eGFR, 54,6 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, 80,1% con UACR > 30 mg / g) hanno ricevuto almeno 1 dose di farmaco in studio. Complessivamente, il 98,7% dei partecipanti ha completato lo studio. Lo stato vitale era disponibile per il 99,7% dei pazienti al completamento dello studio, i dati per l'esito MACE primario erano disponibili per il 98,7% e i dati per l'esito renale secondario erano disponibili per l'88,0% dei pazienti. Le caratteristiche cliniche di base erano bilanciate tra i gruppi. Durante un follow-up mediano di 2,2 anni, l'esito primario si è verificato in 434 pazienti su 3494 (12,4%) e in 420 pazienti su 3485 (12,1%) nei gruppi linagliptin e placebo, rispettivamente (differenza assoluta di incidenza percentuale, 0,13 [IC 95% Da -0,63 a 0,90] per 100 anni-persona) (HR, 1,02, IC 95%, 0,89-1,17, P <0,001 per la non inferiorità). L'esito renale si è verificato in 327 su 3494 (9,4%) e 306 su 3485 (8,8%) pazienti, rispettivamente (differenza assoluta dell'incidenza percentuale, 0,22 [IC al 95%, Da -0.52 a 0.97] per 100 anni-persona) (HR, 1.04, IC 95%, 0.89-1.22; P = .62). Gli eventi avversi si sono verificati in 2697 pazienti (77,2%) e in 2723 pazienti (78,1%) pazienti nei gruppi linagliptin e placebo; 1036 (29,7%) e 1024 (29,4%) hanno avuto 1 o più episodi di ipoglicemia; e ci sono stati 9 (0,3%) vs 5 (0,1%) eventi di pancreatite acuta confermata.

### **Discussione**

In questo ampio studio multicentrico randomizzato che ha coinvolto una popolazione di pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari e con un'alta prevalenza di malattia renale, il linagliptin aggiunto alla terapia di base è risultato non inferiore al placebo per l'esito primario MACE e non ha dimostrato evidenza di beneficio CV. Allo stesso modo, non vi è stato alcun beneficio significativo di linagliptin rispetto al placebo per l'incidenza dell'esito secondario composito a carico del rene. I risultati del MACE e dell'esito renale sono stati coerenti tra tutte le analisi di sensibilità pre-specificate e nella maggior parte dei sottogruppi. I pazienti con malattia renale cronica avanzata sono stati ampiamente esclusi dai precedenti studi sull'esito CV di farmaci ipoglicemizzanti, con conseguente limitata informazione disponibile sull'uso di questi farmaci in questa particolare popolazione. Questo non è stato il caso per il presente studio, in cui il 74% dei pazienti aveva una malattia renale cronica di grado moderato-severo. Di conseguenza, le percentuali di morte CV nel gruppo placebo sono state più alte (3,40 per 100 persone-anno) e sono risultate più alte rispetto a precedenti studi con inibitori DPP-4, con tassi corrispondenti che andavano da 1,45 a 2,45 per 100 persone anno. Per quanto a noi noto, questo è il primo studio clinico sugli esiti cardiovascolari di un farmaco ipoglicemizzante a studiare gli effetti sulla progressione della malattia renale in pazienti con diabete di tipo 2 in uno studio adeguatamente dimensionato. I risultati dello studio non hanno dimostrato alcun beneficio da parte del linagliptin per l'esito secondario renale. Il ricovero per insufficienza cardiaca è stato uno dei numerosi risultati esplorativi prespecificati di questo studio, con tutti gli eventi sospetti individuati sistematicamente e sottoposti alla valutazione di un comitato centrale. Non è emersa alcuna differenza significativa tra il gruppo linagliptin e il gruppo placebo nel rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Questa constatazione è particolarmente rilevante in considerazione delle precedenti evidenze con saxagliptin (studio SAVOUR-TIMI 53) e alogliptin (studio EXAMINE) che ha riportato aumenti significativi in questo ambito, mentre il sitagliptin (studio TECOS) non aveva dimostrato alcun effetto.

### **Conclusioni**

In conclusione, tra gli adulti con diabete di tipo 2 ed elevato rischio cardiovascolare e renale, il linagliptin aggiunto alla terapia di base si è dimostrato non inferiore al placebo in aggiunta alla terapia di base sull'esito CV composito per una mediana di 2,2 anni.

### **Parole chiave**

Linagliptin, rischio cardiovascolare, rischio renale, placebo, diabete tipo 2

### **Conflitti d'interesse**

Gli autori dichiarano numerosi conflitti di interesse. Studio sponsorizzato dalla Boehringer Ingelheim e dalla Eli Lilly

### **Riferimento bibliografico**

Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK for the CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269.

### **Rapporto tra la somministrazione di statine e prevenzione della progressione della retinopatia diabetica**

*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

La retinopatia diabetica è una complicazione microvascolare del paziente diabetico ed è la prima causa di cecità tra gli adulti. In particolare, nel paziente diabetico può essere presente retinopatia diabetica non-proliferativa o proliferativa o edema maculare diabetico. Ovviamente, prevenire la retinopatia diabetica e la sua progressione è meglio che curarla con trattamenti farmacologici, o trattamenti non farmacologici, invasivi e non invasivi.

È ben stabilito che un modo per prevenire la retinopatia diabetica è il controllo della pressione arteriosa, del peso e, soprattutto, dei livelli di glicemia. Qualche studio clinico ha anche dimostrato un rapporto tra i livelli di colesterolo serico e la retinopatia diabetica, dimostrando, ad esempio, un ruolo del fenofibrato nella prevenzione di questa patologia. In uno studio, è stato dimostrato che la simvastatina da sola non era in grado di prevenire la retinopatia diabetica, mentre un altro ha dimostrato che l'uso di statine prima della diagnosi di diabete mellito diminuisce l'incidenza di retinopatia diabetica. Ad oggi, non è ben chiara l'efficacia della terapia regolare con statine nel paziente diabetico per la prevenzione della retinopatia.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione tra l'assunzione di statine e lo sviluppo di retinopatia diabetica in pazienti con diabete e dislipidemia.

Lo studio ha usato il National Health Insurance Research Database (NHIRD) che contiene dati longitudinali relativi a pratiche mediche rimborsate dall'Assicurazione Nazionale della Salute di Taiwan.

Sono stati inclusi nello studio pazienti con almeno 40 anni e con una diagnosi di diabete di tipo 2. Sono poi stati identificati i pazienti trattati con statine e quelli non trattati. La data di riferimento relativa all'assunzione di statine è stata considerata quella della prima prescrizione di statine. Ciascun paziente che assumeva statine è stato accoppiato ad un altro con caratteristiche simili che non assumeva statine e la data di riferimento per la non assunzione è stata considerata uguale a quella del paziente accoppiato che assumeva statine. I criteri di esclusione prima della data di riferimento sono stati: 1) livelli di LDL inferiori a 100 mg/dl o un livello di colesterolo totale serico inferiori a 160 mg/dl; 2) uso di una qualsiasi statina 3 mesi prima la data di riferimento; 3) disturbi retinici in anamnesi inclusi interventi sul vitreo o sulla retina; 4) cirrosi epatica; 5) assunzione di trattamenti che abbassano i livelli di lipidi plasmatici, anche se diversi da statine. Per valutare l'effettiva esposizione alle statine è stato considerato il primo anno a partire dalla data di riferimento. Se il possesso di statine durante l'anno è risultato uguale o superiore all'80% di quello atteso, il paziente è stato incluso nel gruppo dei pazienti trattati. Se il possesso di statine durante l'anno è risultato uguale allo 0%, il paziente è stato incluso nel gruppo dei pazienti non trattati. Per assicurare un trattamento con statine sufficientemente lungo, sono stati esclusi i pazienti che sono morti durante il periodo di trattamento con statine (o di non trattamento con statine). Il dosaggio delle statine è stato considerato basso, medio o alto secondo le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association. Rosuvastatina calcio e pravastatina sodio sono state considerate statine idrofiliche, e atorvastatina calcio, simvastatina, fluvastatina sodio, lovastatina e pitavastatina calcio sono state considerate statine lipofiliche.

Gli outcome dello studio sono stati definiti come una diagnosi di retinopatia diabetica o di una sua complicanza in pazienti ambulatoriali, ribadita in almeno 3 visite, o una diagnosi di retinopatia diabetica o di una sua complicanza in pazienti ricoverati. In particolare, sono state valutate: retinopatia diabetica proliferativa e non-proliferativa, l'edema maculare diabetico e gli interventi per migliorare la visione (laser, iniezione intravitreale, vitrectomia).

Gli outcome relativi alla sicurezza del trattamento sono stati: eventi cardiovascolari maggiori, comparsa della necessità di effettuare emodialisi, neuropatia diabetica e ulcera diabetica alle estremità. Sono state valutate anche le comorbidità.

Sono stati valutati pazienti presenti nel database dal primo gennaio 1998 al 31 dicembre 2013. Dopo applicazione dei criteri di inclusione e esclusione e l'accoppiamento dei pazienti utilizzatori/non utilizzatori di statine, sono stati inclusi nell'analisi 18947 pazienti per ciascun gruppo. Nel gruppo di pazienti valutato, il follow medio è risultato essere uguale a 7-8 anni, i pazienti erano leggermente più femmine (20866) che maschi (17028) e avevano una età media di 61,3 anni con una deviazione standard di 10,9. L'insulina è stata somministrata a circa il 12% dei pazienti di ciascun gruppo e la comorbidità maggiormente presente è risultata essere l'ipertensione (44,7 nel gruppo statine, 43,0 nel gruppo no statine). La media dell'indice di co-morbidity è risultato uguale nei due gruppi (1,6) e, in generale, le due popolazioni sono risultate ben bilanciate rispetto alle principali caratteristiche.

Il 12,0% dei pazienti nel gruppo non trattato con statine ha sviluppato retinopatia diabetica. Al contrario, il 10,6% dei pazienti nel gruppo trattato con statine, ha sviluppato retinopatia diabetica. Quindi, il gruppo trattato con statine ha una frequenza di retinopatia diabetica significativamente inferiore rispetto al gruppo non trattato con statine (HR 0,86, 95% CI, 0,81-



0,91). In particolare, è risultata inferiore la frequenza di retinopatia diabetica non-proliferativa (HR 0,92, 95% CI, 0,86-0,99) e proliferativa (HR 0,64, 95% CI, 0,58-0,70), l'edema maculare diabetico (HR 0,60, 95% CI, 0,46-0,69), l'emorragia del vitreo (HR 0,62, 95% CI, 0,54-0,71) e il distacco retinico (HR 0,61, 95% CI, 0,47-0,79). È risultato anche inferiore il numero di trattamenti con il laser (HR 0,61, 95% CI, 0,59-0,64), di iniezioni intravitreali (HR 0,68, 95% CI, 0,61-0,76) e di vitrectomie (HR 0,54, 95% CI, 0,46-0,63). Infine, il gruppo trattato con statine ha mostrato una frequenza statisticamente inferiore di eventi cardiovascolari maggiori (HR 0,81, 95% CI, 0,77-0,85), insorgenza di neuropatia diabetica (HR 0,85, 95% CI, 0,82-0,89) e ulcera diabetica alle estremità (HR 0,73, 95% CI, 0,68-0,78).

Su un numero molto più grande di pazienti diabetici trattati con statine (quello antecedente all'accoppiamento con i pazienti che non avevano assunto statine, 199760 pazienti) è stato valutato il rapporto tra prevenzione della retinopatia e la dose di statine. Il gruppo di pazienti che ha assunto statine a basso dosaggio ha mostrato una frequenza di retinopatia diabetica uguale al 13,4%, il gruppo di pazienti che ha assunto statine a dosaggio medio ha mostrato una frequenza di retinopatia diabetica uguale al 6,0% e il gruppo di pazienti che ha assunto statine ad alto dosaggio ha mostrato una frequenza di retinopatia diabetica uguale al 3,4% ( $p < 0,001$  per il trend lineare). La diminuzione dell'incidenza della retinopatia diabetica correla anche con l'aderenza nell'assunzione delle statine.

È noto che le statine hanno effetti pleiotropici, incluso il miglioramento della funzione endoteliale e effetti antinfiammatori, anti-ossidanti e anti-trombotici. Inoltre, è stato dimostrato che il trattamento di pazienti con retinopatia diabetica con simvastatina diminuisce i livelli intravitreali di fattori proangiogenici, angiopoietina 2, VEGF, fattori fibrotici, matrix metalloproteinase 9, e transforming growth factor  $\beta 1$ . Gli autori sostengono che questi meccanismi possono spiegare perché le statine sono efficaci nella prevenzione della retinopatia diabetica.

Per ammissione degli stessi autori, lo studio ha alcuni limiti. Nel database non hanno trovato dati relativi all'abbassamento dei livelli dei lipidi in seguito all'assunzione di statine. D'altra parte, la prescrizione di statine non è rimborsata dall'ente se i pazienti hanno livelli di LDL-C inferiori a 100 mg/dl e di colesterolo inferiori a 160 mg/dl. Inoltre, non hanno trovato la pressione dei pazienti e i livelli di glucosio. Infine, non sono disponibili dati sul fatto che la retinopatia diabetica abbia interessato un solo occhio o entrambi. Infine, lo studio riguarda una popolazione asiatica e potrebbe non applicarsi ad altre popolazioni.

Questo studio dimostra che in pazienti con diabete di tipo 2 e dislipidemia, la terapia con statine è associata con un diminuito rischio di retinopatia diabetica. Le statine riducono anche il rischio di progressione della retinopatia diabetica, diminuendo il numero di trattamenti necessari per recuperare la vista.

**Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

**Parole chiave:** retinopatia diabetica, statine, studio su popolazione

#### Riferimenti bibliografici

Kang EY et al. Association of Statin Therapy With Prevention of Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. JAMA Ophthalmol. 2019 Jan 10. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.6399. [Epub ahead of print]

### Uso della curcumina nel trattamento della steatosi epatica non alcolica

A cura della Prof.ssa Lara Testai

La steatosi epatica non alcolica è una delle più comuni patologie epatiche croniche al mondo, causa di diverse altre comorbidità e di morte. Dal punto di vista fisisiopatologico è correlata con alcuni disordini metabolici, come il diabete di tipo II e l'obesità.

Ad oggi non ci sono trattamenti farmacologici approvati, pertanto la ricerca di nuovi approcci efficaci per migliorare la condizione di steatosi è un obiettivo perseguito da parte dei ricercatori.

Alcuni studi preclinici e pochi studi clinici suggeriscono che il polifenolo curcumina, presente nella *Curcuma longa*, possieda promettenti benefici, legati soprattutto alla regolazione del metabolismo di glucosio e lipidi.

Gli autori di questa pubblicazione riportano i risultati di uno studio clinico condotto su 52 pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica, introducendo come elemento di novità, rispetto ai precedenti studi presenti in letteratura, l'utilizzo di una tecnica innovativa e più sensibile per l'analisi della fibrosi epatica (FibroScan).

I pazienti arruolati nello studio sono stati suddivisi in due gruppi uniformi per età, sesso, parametri antropometrici, profilo lipidico e glicemico. Inoltre, dall'analisi dell'istologia epatica emerge che entrambi i gruppi risultavano in una fase iniziale della patologia, visto che gli enzimi epatici erano ancora nei limiti della normalità. Al momento dell'arruolamento, tutti i pazienti sono stati invitati a migliorare il loro stile di vita, a tenere un regime dietetico caratterizzato da una riduzione dell'intake di grassi e a svolgere almeno 30 minuti di attività fisica per tre volte alla settimana.

Quindi un gruppo di pazienti è stato trattato per 12 settimane con capsule a base di curcumina (500mg) per 3 volte al giorno in concomitanza con i pasti principali, all'altro gruppo, quello trattato con il placebo, sono state consegnate capsule contenenti maltodestrine per lo stesso periodo di tempo.

Ad eccezione di due pazienti del gruppo placebo che interrompevano il trattamento (uno per motivi personali e l'altro in seguito ad ospedalizzazione), tutti i pazienti completavano lo studio con un'elevata attinenza alle indicazioni, come valutato ad ogni incontro previsto (alla settimana 4, 8 e al termine del trattamento).

La valutazione dell'endpoint primario, ovvero la riduzione della steatosi epatica, ma anche degli endpoint secondari, ovvero i livelli serici degli enzimi epatici, del profilo lipidico e glicemico e le analisi antropometriche, mette in luce un significativo miglioramento di tutti i parametri alla fine del trattamento, ovvero alla dodicesima settimana. Tuttavia nessuna differenza statisticamente significativa emerge tra il gruppo trattato con curcumina e quello trattato con placebo, suggerendo che il miglioramento osservato sia legato ai cambiamenti nello stile di vita, esercizio e dieta, piuttosto che all'introduzione del polifenolo.

D'altra parte in letteratura sono reperibili altri studi clinici nei quali emergono effetti positivi della curcumina in questa condizione clinica; una spiegazione plausibile di questa discrepanza potrebbe essere di tipo strumentale, ovvero la tecnica FibroScan usata in questo lavoro sarebbe più sensibile e specifica delle normali tecniche ultrasonografiche. Un'altra considerazione fatta dagli autori riguarda lo stadio iniziale della patologia, che potrebbe mascherare gli effetti positivi della curcumina.

Infine emergono anche alcune limitazioni dello studio presentato: in primo luogo i pazienti sono stati trattati con un'unica dose di curcumina e secondariamente è stata utilizzata la forma naturale, che possiede un pessimo profilo farmacocinetico, se confrontata con formulazioni più nuove in cui la curcumina è inserita all'interno di micelle che ottimizzano la sua biodisponibilità. In conclusione da questo studio non emerge un effetto significativo della curcumina nella gestione della patologia steatosica non alcolica, e ulteriori studi, con dosi diverse, dovrebbero essere condotte in futuro.

**Parole chiave:** steatosi epatica non alcolica, curcumina, *Curcuma longa*, FibroScan, fibrosi epatica.

**Fonte bibliografica:** Saadati S, Hatami B, Yari Z, Shahrabaf MA, Eghtesad S, Mansour A, Poustchi H, Hedayati M, Aghajani-poor-Pasha M, Sadeghi A, Hekmatdoost A. The effects of curcumin supplementation on liver enzymes, lipid profile, glucose homeostasis, and hepatic steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Nutr.* 2019 Jan 4. doi: 10.1038/s41430-018-0382-9.

**Valutazione dell'uso della combinazione di destrometorfano e chinidina in pazienti con Demenza o Malattia di Parkinson a seguito dell'approvazione da parte della US Food and Drug Administration come trattamento per la Sindrome Pseudobulbare**

*A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori*

La sindrome pseudobulbare (o paralisi pseudobulbare) è una condizione caratterizzata dall'incapacità di controllare i muscoli del distretto facciale, associata a diverse malattie neurologiche. I pazienti tipicamente presentano difficoltà nella masticazione, disfagia, spasticità della lingua. Nel 2010 la US Food and Drug Administration (FDA) ha approvato la combinazione destrometorfano bromidrato-chinidina solfato come farmaco per il trattamento della Sindrome Pseudobulbare. Lo studio principale che ha portato all'approvazione è stato un trial clinico randomizzato, placebo-controllato, della durata di 12 settimane e ha coinvolto 326 pazienti di mezza età affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e sclerosi multipla (SM). Tuttavia, la combinazione destrometorfano-chinidina sembra essere spesso prescritta in pazienti con Demenza e/o Malattia di Parkinson.

Considerato che la combinazione destrometorfano-chinidina è stata originariamente studiata in pazienti con SLA e SM, questo studio ha valutato i modelli di prescrizione del farmaco al fine sia di caratterizzare la popolazione di pazienti che ha ricevuto questo trattamento dopo l'approvazione, sia di determinare come il suo utilizzo sia variato nel tempo.

Il presente studio di coorte basato su una popolazione di pazienti a cui è stata prescritta la combinazione destrometorfano-chinidina ha utilizzato prevalentemente dati provenienti da due database dei sistemi assicurativi commerciali americani. Entrambi i database contengono informazioni demografiche, nonché dati anonimizzati a livello individuale su vari servizi di assistenza, compresa la dispensazione di farmaci. Ulteriori dati sono stati ottenuti dalla sezione D del dataset pubblico del programma di prescrizione medica, al fine di valutare il numero di prescrizioni e il totale spesa dichiarato dal centro "Medicare & Medicaid Services".

Sono stati inclusi dati relativi a pazienti con prescrizione di destrometorfano-chinidina nel periodo compreso fra il 29 ottobre 2010, data di approvazione del farmaco, e il 1 marzo 2017 (nel caso di un sistema assicurativo), e il 31 dicembre 2015 (nel caso dell'altro). I dati sono stati analizzati e processati dal 1 dicembre 2017 al 1 agosto 2018.

Per rispondere agli obiettivi prefissati è stata calcolata la proporzione di pazienti con prescrizione di destrometorfano-chinidina, che abbiano avuto una diagnosi di SM, SLA, Demenza e/o Malattia di Parkinson, oppure che abbiano avuto una storia di insufficienza cardiaca (una controindicazione del farmaco).

Nei database delle assicurazioni sanitarie sono stati individuati 12.858 pazienti hanno avuto almeno una prescrizione di destrometorfano-chinidina durante il periodo di studio. L'età media (DS) è stata 66,0 (18,5) anni, il 66,7% erano donne e il 13,3% aveva avuto una storia di insufficienza cardiaca. Combinando i dati di entrambi i database, l'8% dei pazienti aveva una storia di SM, o di SL, mentre la maggior parte, ovvero il 57%, aveva una diagnosi di Demenza e/o Malattia di Parkinson. Inoltre, dall'analisi dei dati è emerso che il numero di pazienti con prescrizione di destrometorfano-chinidina è aumentata di 15,3 volte passando da 3296 nel 2011 a 50.402 nel 2016. Il totale spesa dichiarato da "Centers for Medicare & Medicaid Services" per questo medicinale è risultato essere aumentato da 3,9 milioni \$ nel 2011 a 200,4 milioni \$ nel 2016.

Lo studio presenta alcuni limiti. Ad esempio, non è stato possibile contattare medici e altri operatori sanitari al fine di determinare l'indicazione per cui destrometorfano-chinidina è stato prescritto, la quale è stata dedotta sulla base della diagnosi del paziente al momento della prescrizione iniziale. Inoltre, l'analisi relativa ai database dei due sistemi assicurativi, può aver causato la sovrapposizione di alcuni pazienti, ma il grado di tale sovrapposizione, essendo stato minore del 15%, non dovrebbe aver comportato modifiche rilevanti ai risultati.

In conclusione, nonostante FDA abbia approvato l'utilizzo della combinazione destrometorfano-chinidina per il trattamento della Sindrome Pseudobulbare sulla base di studi effettuati su pazienti con SLA e SM, il farmaco sembra essere prescritto prevalentemente come terapia per Demenza e/o Malattia di Parkinson. Ulteriori studi sarebbero necessari al fine di valutare sicurezza ed efficacia di questo medicinale in relazione al suo utilizzo attuale.

**Parole chiave:** destrometorfano-chinidina, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, sindrome pseudobulbare, prescrizione, demenza, malattia di Parkinson

**Conflitto di interessi:** Dr Keselheim ha ricevuto fondi estranei all'argomento di questo articolo da US

Food and Drug Administration Office of Generic Drugs and Division of Health Communication (2013-2016).

**Riferimenti bibliografici:** Fralick M, Sacks CA, Kesselheim AS. Assessment of Use of Combined Dextromethorphan and Quinidine in Patients With Dementia or Parkinson Disease After US Food and Drug Administration Approval for Pseudobulbar Affect. *JAMA Intern Med.* 2019 Jan 7. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.6112.

---

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

**Valutazione dei pazienti arruolati consecutivamente e randomizzati al trattamento con stent ad eluizione di zotarolimus con polimero permanente versus stent ad eluizione di amphilius privo di polimero. Studio clinico multicentrico, di non inferiorità (ReCre8)**

*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

Gli stent ad eluizione di farmaco (DES) con azione antiproliferativa, hanno un basso tasso di restenosi rispetto agli stent metallici e pertanto sono attualmente considerati la terapia standard per i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA). Negli ultimi anni lo sviluppo di una nuova generazione di DES è stato volto al miglioramento di: i) design e materiali dello stent; ii) biocompatibilità del polimero che oltre a rilasciare il farmaco funge da rivestimento dello stent; iii) proprietà e metodiche di rilascio dell'agente con proprietà antiproliferative. La presenza di un polimero permanente è stata evidenziata da una serie di studi come la causa di ritardo nel processo di guarigione del vaso arterioso e di riendotelizzazione dello stent, di insorgenza di uno stato di infiammazione cronica e del conseguente rischio di trombosi di stent, evento avverso comune in pazienti con diverse comorbidità e lesioni coronariche complesse. Nel tentativo di risolvere queste complicanze, è stato realizzato un DES di ultima generazione, privo del polimero di rivestimento, ma in grado di rilasciare di farmaco con azione antiproliferativa, essendo immagazzinato all'interno di appositi alloggiamenti siti sulla superficie dello stent a contatto con il vaso periferico. Questo DES ha il vantaggio di offrire le stesse proprietà di altri DES nei primi mesi dopo l'impianto senza il potenziale rischio di indurre gli eventi avversi tardivi determinati dalla presenza del polimero. Pur essendo stata dimostrata una riduzione significativa di restenosi tardiva dello stent privo di polimero ad eluizione di amphilius (PF-AES) rispetto allo stent con polimero permanente ad eluizione di paclitaxel, la sicurezza clinica e l'efficacia di PF-AES non è stata ancora valutata rispetto all'ultima generazione di stent ad eluizione di farmaco con polimero permanente.

Scopo del presenta studio è stata la valutazione di non inferiorità clinica di PF-AES rispetto all'ultima generazione di stent ad eluizione di zotarolimus con polimero permanente (PP-ZES) in una coorte di pazienti, reclutata consecutivamente per PTCA con la sperimentazione clinica ReCre8 (Randomized All-Comers Evaluation of a Permanent Poly-mer Zotarolimus-Eluting Stent Versus a Polymer-Free Amphilius-Eluting Stent: a Multicenter, Noninferiority Trial)

Lo studio clinico ReCre8, prospettico, multicentrico, randomizzato è stato condotto in 3 centri europei (University Medical Center Utrecht, Zuyderland Medical Center Heerlen (Paesi Bassi) e National Institute of Cardiac Surgery and Interventional Cardiology (Lussemburgo)). Al fine di riflettere la reale pratica clinica, sono stati adottati minimi criteri di eleggibilità e di esclusione. I criteri d'inclusione sono stati: capacità a fornire il consenso informato, età >18 anni, evidenza clinica di cardiopatia ischemica o sindrome coronarica acuta, quali infarto del miocardio in presenza o assenza di sopraslivellamento del tratto ST; diametro dei vasi di riferimento nell'intervallo fra 2,5 e 4,5 mm con esame angiografico. Come criteri di esclusione sono stati considerati: partecipazione ad altri studi clinici randomizzati prima del raggiungimento dell'endpoint primario; intervento chirurgico pianificato entro i primi 3 mesi

dall'arruolamento; aspettativa di vita < 1 anno; procedura di rivascolarizzazione prima dell'impianto transcateretere di valvola aortica. I pazienti sono stati arruolati consecutivamente e, in seguito a coronaroangiografia diagnostica, sono stati randomizzati per ricevere trattamento con PP-ZES o PF-AES in rapporto 1:1, in blocchi di 4, dopo stratificazione per i livelli di troponina e presenza di diabete mellito. L'analisi dell'outcome è stata eseguita in cieco. La PTCA è stata eseguita con tecniche standard, impiantando un numero di stent assegnati  $\geq 1$  a seconda del numero di lesioni in unico intervento o in più procedure chirurgiche entro 6 settimane dal primo impianto. Sono stati impiegati PP-ZES (Resolute Integrity, Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA) di diametro pari a 2,50, 2,75, 3,00, 3,50 e 4,00 mm, e lunghezza pari fra 8 e 38 mm, e PF-AES (Cre8, Alvimedica, Istanbul, Turkey) di diametro e lunghezza paragonabili a quelli di PP-ZES.

Al termine della procedura di impianto i pazienti troponina-negativi sono stati trattati per 1 mese con duplice terapia antiaggregante (DAPT; aspirina 100 mg/die e clopidogrel 75 mg/die), mentre i soggetti troponina-positivi sono stati sottoposti a DAPT per 12 mesi (aspirina 100 mg/die e ticagrelor 90 mg due volte al giorno o prasugrel 10 mg/die). Come endpoint primari *device-oriented* sono stati scelti la target-lesion failure, definita come criterio composito di sicurezza (morte cardiaca, infarto del miocardio correlato alla lesione target) e di efficacia (rivascolarizzazione a carico della lesione target) a 12 mesi dall'impianto, con analisi modificata di intention-to-treat (potenza 80% e limite di noninferiorità di 3,5%). Come endpoint secondari *patient-oriented* sono stati identificati un composito di criteri, quali mortalità totale, ictus, infarto del miocardio, qualsiasi rivascolarizzazione o grave sanguinamento.

In totale, fra novembre 2014 e luglio 2017, sono stati arruolati 1502 pazienti con 2133 lesioni, di età fra 29 e 93 anni, di cui 1492 trattati con lo stent assegnato e disponibili al successivo follow-up. L'endpoint primario è stato raggiunto in 42 soggetti (4,6%) fra i 744 pazienti del gruppo PP-ZES ed in 46 individui (6,2%) fra i 747 pazienti del gruppo PF-AES. Il dispositivo PF-AES è risultato non clinicamente inferiore al PP-ZES (differenza di rischio = 0,5%;  $P_{\text{noninferiorità}}=0,086$ ). La morte cardiaca è stata identificata in 10 pazienti (1,3%) in entrambi i gruppi ( $P=1,00$ ), mentre l'infarto del miocardio correlato alla lesione target è avvenuto in 18 soggetti (2,4%) del gruppo PP-ZES ed in 17 pazienti del gruppo PF-AES (2,3%;  $P=0,87$ ), e la rivascolarizzazione a carico della lesione target è stata eseguita in 22 soggetti (2,9%) del gruppo PP-ZES ed in 20 pazienti del gruppo PF-AES (2,6%;  $P=0,75$ ). Il numero di eventi definiti o probabili di trombosì, considerati importanti indicatori di sicurezza sono stati evidenziati essere paragonabili in entrambi i DES (0,8% versus 1,2%).

In conclusione, lo studio ReCre8 ha dimostrato che il PF-AES non è inferiore al PP-ZES per quanto concerne l'endpoint primario target-lesion failure dopo 12 mesi di follow-up. Inoltre, sono stati osservati ridotti tassi di trombosì con entrambi i DES di ultima generazione in presenza di una DAPT di breve durata. L'analisi dei dati riguardanti l'endpoint secondario in tutti i pazienti e in specifici sottogruppi, ha evidenziato risultati consistenti con quanto rilevato dall'endpoint primario, a suggerire il proseguimento del follow-up fino a 3 anni al fine di verificare l'esito a lungo termine di questi DES. Risulta, infine, auspicabile l'esecuzione di uno studio clinico dedicato alla valutazione del PF-AES in pazienti diabetici al fine di definirne l'efficacia in questo sottogruppo di pazienti.

**Parole chiave:** stent ad eluizione di farmaco; stent privo di polimero; angioplastica coronarica percutanea transluminale.

**Conflitto d'interesse:** Uno degli autori è membro dello the speakers' bureau di Alvimedica.

**Riferimento bibliografico:**

Rozemeijer R et al. Randomized all-comers evaluation of a permanent polymer zotarolimus-eluting stent versus a polymer-free amphillimus-eluting stent. *Circulation*. 2019 Jan 2;139(1):67-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037707.

**Somministrazione di Mitomicina C con iontoforesi, come terapia di prima linea per il carcinoma uroteliale non muscolo invasivo, in pazienti refrattari alla terapia con bacillo di Calm ette-Guerin: analisi dell'outcome dopo 3 anni di follow up**

A cura della Dott.ssa Debora Collotta

La somministrazione intravesicale del Bacillo di Calm ette Guerin (BCG) rappresenta il trattamento di prima linea in caso di carcinoma della vescica non muscolo invasivo ad alto grado di malignit  (HG-NMIBC). Ci  nonostante il 40-50% circa dei pazienti trattati con BCG va incontro a recidiva. La cistectomia radicale (TURBT) diventa quindi necessaria in caso di malattia persistente dopo immunoterapia intravesicale. Tuttavia, nella pratica clinica chirurgica la scelta terapeutica dipende da diversi fattori quali il desiderio del paziente di preservare la vescica o l'impossibilit  a procedere chirurgicamente per la presenza di multiple comorbidit .

Al fine di evitare la TURBT   stata studiata una nuova strategia di trattamento, basata sulla somministrazione di Mitomicina C (MMC) con iontoforesi (ElectroMotive drug administration, EMDA<sup>®</sup>-MMC), che consiste nell'applicazione locale di un dispositivo medico che rilascia corrente elettrica al fine di favorire la penetrazione di farmaco nei tessuti, cos  da raggiungere maggiori livelli di assorbimento in situ e di conseguenza assicurare l'efficacia terapeutica.

Il dispositivo EMDA<sup>®</sup>-MMC   un catetere, con un anodo a spirale da inserire in vescica e due catodi da posizionare sulla regione sovrapubica, che rilasciando corrente elettrica favorisce l'attivazione di diversi processi di interazione elettromolecolare come la iontoforesi, elettroosmosi/elettroforesi e l'elettroporazione che favoriscono la migrazione tissutale del farmaco migliorandone l'efficacia.

Scopo di tale studio   stato quello di valutare come l'EMDA<sup>®</sup>-MMC possa essere impiegato come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma uroteliale non muscolo invasivo ad elevato rischio di recidiva (HGNMIBC), refrattari a somministrazione intravesicale di BCG.

  stato condotto uno studio di fase II, prospettico, a braccio singolo presso il Dipartimento di Urologia della Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCSS, Universit  Cattolica del Sacro Cuore (Roma, Italia), per valutare l'efficacia (in termini di recidiva e progressione) e la sicurezza del trattamento con EMDA<sup>®</sup>-MMC in 26 pazienti (21 maschi e 5 femmine) con HGNMIBC refrattari a BCG, con et  media di 66 anni (range 49-79), arruolati consecutivamente e seguiti per 3 anni, da ottobre 2012 a marzo 2016. I criteri di inclusione sono stati: pazienti sottoposti ad almeno un ciclo di immunoterapia intravesicale con BCG ed assenza di tumore uroteliale nel tratto urinario superiore. Come criteri di esclusione sono stati considerati: allergia nota alla MMC, alterazioni anatomiche delle basse vie urinarie con anomalie urodinamiche significative, residuo vescicale post-minzione superiore a 100 ml, capacit  della vescica inferiore a 150 ml, incontinenza urinaria, precedente radioterapia pelvica, precedente chemioterapia intravesicale e/o sistemica, deficienza immunitaria nota, infezioni urinarie attive o incontrollate, disturbi di funzionalit  epatica e/o renale o ematologica, coesistenza di qualsiasi altro tumore primario, incapacit  a collaborare per qualsiasi motivo o a seguire le indicazioni dello specialista, gravidanza o allattamento. Tutti i pazienti con diagnosi iniziale di HGNMIBC, tutti sono stati sottoposti almeno a 6 dosi settimanali di BCG (ceppo Seed RIVM di Medac<sup>®</sup>), come da linee guida dell'European Association of Urology (EAU). La polvere Medac<sup>®</sup>-BCG   stata risospesa in 50 ml di soluzione salina e introdotta nella vescica tramite un catetere uretrale e mantenuta per due ore. Tutti i pazienti sono stati considerati refrattari al BCG e non liberi da malattia dopo 6 mesi di somministrazione di BCG: 18 pazienti (4 pazienti con TaG3, 14 pazienti con T1G3) dopo un primo percorso settimanale di induzione, e 8 pazienti (4 pazienti con carcinoma in situ -Cis-, 4 con Ta / T1G3 + Cis) dopo un secondo percorso settimanale a 3 mesi. Il trattamento EMDA<sup>®</sup>-MMC viene eseguito con l'instillazione con catetere di 40 mg di MMC diluiti in 100 ml di acqua sterile in vescica e sottoposti ad impulsi di corrente elettrica a 20 mA per 30 minuti. Il regime EMDA<sup>®</sup>-MMC consiste in un ciclo di induzione di 6 instillazioni settimanali seguite da un corso di mantenimento di 6 instillazioni mensili. Il follow-up   stato eseguito da esperti con biopsie della vescica (con campionamento nell'uretra prostatica per gli uomini) e studio radiologico delle alte vie urinarie. I sistemi di classificazione TNM 2009 e quelli del 2004 dell'OMS sono stati utilizzati per l'analisi istologica. Una risposta completa al trattamento   stata definita

come assenza di qualsiasi recidiva neoplastica macroscopica e biopsie negative di mappatura sistematica della vescica. Una risposta parziale (quindi un successo parziale della iontoforesi) è stata definita come la presenza di recidiva di basso grado. In caso di tossicità di grado 1 o 2 la terapia è stata somministrata fino alla remissione di sintomi, mentre in caso di cistite o reazione allergica di tossicità di grado 3 o dermatite è stata eseguita l'interruzione immediata delle instillazioni.

Alla fine del follow-up di 36 mesi, 16 pazienti (61,5%) hanno conservato la vescica nativa. Gli altri 10 pazienti (38,4%) sono stati sottoposti a cistectomia poiché in 6 individui (23,1%) è stata evidenziata recidiva di HGNMIBC e negli altri 4 soggetti (15,4%) invece progressione verso la malattia muscolo-invasiva. La stratificazione dei pazienti in base alla classificazione TNM (TaG3, T1G3, Cis,) ha evidenziato che il tasso di soggetti con assenza di malattia risultava essere pari a 75% in TaG3, 71,4% in T1G3, 50% in Cis, e 25% nel gruppo TaT1G3+Cis. Inoltre, l'analisi della curva di sopravvivenza ha identificato un aumento significativo della sopravvivenza nei pazienti TaG3 e TaT1G3+Cis.

Per quanto riguarda la tossicità sono stati osservati gravi eventi avversi sistemici di ipersensibilità alla MMC in 3 pazienti (11,5%) ed effetti collaterali locali in 6 pazienti (26,1%).

I pazienti con HGNMIBC, refrattari alla cura con BCG, trattati con EMDA<sup>®</sup>-MMC sono risultati presentare un tasso di risposta pari al 73,1% alla fine del ciclo di induzione e pari al 65% a 36 mesi di follow up con un tasso di progressione della malattia pari al 15,4%.

I limiti di questo studio sono rappresentati dal piccolo numero di pazienti selezionati in un unico centro e dalla mancanza di un braccio di controllo. Tuttavia, i risultati positivi di questo studio come proof of concept insieme ai dati di un'altra sperimentazione clinica sul dispositivo EMDA<sup>®</sup>-MMC come terapia di seconda linea in pazienti non responsivi a BCG, incoraggiano ad approfondire questa tecnologia di somministrazione per migliorarne l'outcome.

Nel campo delle strategie terapeutiche alternative alla cistectomia radicale, il trattamento con il dispositivo EMDA<sup>®</sup>-MMC sembra essere una sicura ed efficace cura in pazienti affetti da HGNMIBC ad alto rischio di invasività e refrattari a BCG. Studi multicentrici con un maggiore numero di pazienti e un più lungo follow-up sarebbero auspicabili al fine di confermare le potenzialità di EMDA<sup>®</sup>-MMC, una tecnologia con un rapporto rischio-beneficio positivo e costi ridotti rispetto ad altri trattamenti basati su dispositivi già consolidati.

**Parole chiave:** iontoforesi; Mitomicina C; carcinoma della vescica.

**Conflitto d'interesse:** Nessuno.

**Riferimento bibliografico:**

Racioppi M et al. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk "BCG failure" non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. BMC Cancer 2018;18:1224. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5134-7>

## 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/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

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)

Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

---

### **Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

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

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



### **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o



prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, 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**

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---