

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

## Il trattamento farmacologico dell'epilessia nell'adulto: una revisione

### **This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/98733> since

*Terms of use:*

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



## Newsletter numero 82 del 01.07.2011

**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

- Il trattamento con liraglutide è associato a bassa frequenza ed entità della formazione di anticorpi senza apparente impatto sulla risposta glicemica o incremento della frequenza di eventi avversi: Risultati dei LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) trials
- Il trattamento farmacologico dell'epilessia nell'adulto: una revisione
- Titolazione alla dose target di bisoprololo verso carvedilolo nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca: il CIBIS-ELD trial
- Effetti del trattamento con desametasone sulla durata del ricovero ospedaliero in pazienti con polmonite acquisita in comunità: risultati di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo
- Influenza dell'uso di alimenti funzionali arricchiti con fitosteroli e fitostanoli sull'aderenza alla terapia con statine
- Bortezomib per via sottocutanea *versus* infusione endovenosa in pazienti con recidiva di mieloma multiplo: uno studio di non inferiorità, randomizzato, di fase III
- Antidepressivi e rischio di suicidio e tentativi di suicidio: uno studio osservazionale di 27 anni
- Rapporto costo-efficacia del dabigatran per la prevenzione dello stroke nella fibrillazione atriale

### **- Dispositivi medici in evidenza -**

- Sistemi per Accessi Venosi Centrali totalmente impiantabili. Un'analisi di 700 casi
- È possibile ridurre la reazione cutanea nei pazienti con tumore al seno usando acido ialuronico durante la radioterapia? I risultati di un *trial* randomizzato di fase III
- Riendotelizzazione di *stent* a eluizione di zotarolimus rivestito da un polimero idrofilico rispetto a quella di *stent* a eluizione di everolimus rivestito da un fluoropolimero: studio tomografico a coerenza ottica su un sottogruppo di pazienti arruolati nello studio RESOLUTE *All Comers*

**Il trattamento con liraglutide è associato a bassa frequenza ed entità della formazione di anticorpi senza apparente impatto sulla risposta glicemica o incremento della frequenza di eventi avversi: Risultati dei LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) trials**

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Proteine e peptidi sono utilizzati a scopo terapeutico per trattare molte patologie, tuttavia hanno il potenziale di determinare risposte immunogeniche che possono influenzare negativamente gli esiti clinici di una malattia sia aumentando il rischio di eventi avversi quali reazioni nel sito di iniezione, reazioni allergiche, anafilassi, ipersensibilità, sia riducendo l'efficacia terapeutica attraverso la formazione di anticorpi neutralizzanti che si vanno a legare bloccando il sito attivo della proteina o modificandone la conformazione. Solitamente proteine e peptidi che presentano un'alta somiglianza strutturale con le proteine endogene hanno un basso rischio di immunogenicità. Liraglutide ed exenatide sono due peptidi agonisti del recettore del peptide-1 glucagono-simile (GLP-1), indicati nel trattamento del diabete di tipo 2. Liraglutide ed exenatide presentano il 97% e il 53% rispettivamente di sequenze aminoacidiche omologhe al peptide endogeno umano GLP-1.

Obiettivo del presente lavoro è stato quello di misurare e caratterizzare la formazione di anticorpi anti-liraglutide, di valutarne l'impatto sul controllo glicemico e sulla sicurezza e di paragonare questi parametri a ciò che si osserva con exenatide.

La sicurezza e l'efficacia di liraglutide sono state investigate in un programma clinico che ha portato allo sviluppo di 6 trials clinici chiamati LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) che comprende 5 trial randomizzati, controllati, doppio cieco ed un trial in aperto. Oltre a valutare la sicurezza e l'efficacia di liraglutide è stata effettuata la misurazione e la caratterizzazione degli anticorpi per valutarne l'immunogenicità. Nei LEAD trials 1-5 è stato testato il trattamento con liraglutide in combinazione con antidiabetici orali o in monoterapia ed i pazienti hanno avuto un periodo di trattamento in doppio cieco di 26 e 52 settimane rispettivamente. Questi trials hanno avuto un'estensione della durata rispettivamente a 52 e 78 settimane con un totale di 2 anni di trattamento. Il LEAD-6 è stato invece un trial in aperto della durata di 26 settimane che ha paragonato liraglutide e exenatide. Gli anticorpi anti-exenatide ed anti-liraglutide sono stati misurati al momento della randomizzazione, per l'intera durata del trial e una settimana dopo il termine del trattamento. Gli anticorpi anti-liraglutide sono stati misurati anche dopo lo switch da exenatide a liraglutide nel periodo di estensione di 52 settimane. I pazienti sono stati trattati con liraglutide 1.2 e 1.8 mg una volta/die o con exenatide 10 µg 2 volte/die. Aliquote di sangue prelevato a digiuno sono state utilizzate per la determinazione degli anticorpi anti-liraglutide e anti-exenatide. I campioni positivi sono stati caratterizzati per la cross-reattività in vitro per GLP-1 nativo usando RIA (dosaggio radioimmunologico) e sono stati testati per l'effetto di neutralizzazione utilizzando saggi di neutralizzazione cellulare *in vitro*. I risultati sono stati espressi in percentuale di radioattività (%B/T): sono stati considerati positivi i campioni con %B/T > 1.55 per liraglutide e > 2.23 per exenatide. Infine sono stati valutati i cambiamenti nell'emoglobina glicosilata (HbA1c) media in relazione allo stato e all'entità degli anticorpi (negativi o positivi, livelli elevati o bassi). Dopo 26 settimane di trattamento in doppio cieco con 1.2 mg e 1.8 mg di liraglutide, 8.7% (32 su 369) e 8.3% (49 su 587) dei pazienti hanno mostrato rispettivamente bassi livelli di anticorpi anti-liraglutide (media 3.3 %B/T, range 1.6-10.7 %B/T). Di questi, una bassa percentuale ha presentato cross-reattività per GLP-1 nativo (4.9 e 4.3% rispettivamente) e ha avuto in vitro effetti neutralizzanti verso liraglutide (1.1 e 0.9% rispettivamente). La riduzione media di HbA1c è stata di 1.1-1.3% per i pazienti positivi per anticorpi e 1.2% per i pazienti negativi. Inoltre, i pazienti positivi per anticorpi anti-liraglutide non hanno mostrato compromissione della risposta glicemica media. L'analisi di regressione non ha mostrato una correlazione significativa tra i livelli di anticorpi e i cambiamenti in HbA1c ( $r^2=0.0251$ ,  $p=0.1604$ ). Coerentemente con i dati raccolti nel trial di 26 settimane, alla fine del periodo in doppio cieco di 52 settimane, tra i pazienti che si sono ritirati precocemente o che non hanno continuato il periodo di estensione in aperto, 7.1 e 5.4% avevano un basso titolo di anticorpi anti-liraglutide per la dose di 1.2 mg e 1.8 mg rispettivamente (media 4.6%B/T, range 1.9-9.9%B/T)..

Durante il periodo in doppio cieco, 8 pazienti positivi per anticorpi anti-liraglutide hanno manifestato reazioni avverse di tipo immunogeno nel sito d'iniezione; tali reazioni erano tutte di media gravità, con l'eccezione di un'allergia cutanea moderata. Nessuna delle reazioni ha portato all'interruzione dello studio. Nessun paziente positivo per anticorpi anti-liraglutide ha manifestato reazioni avverse immunologiche gravi o sistemiche. Dopo 2 anni di trattamento con liraglutide 1.2 mg e 1.8 mg (periodo di estensione in aperto) 3.1 e 3.5% dei pazienti rispettivamente ha sviluppato anticorpi anti-liraglutide. In LEAD-6, dopo 26 settimane di confronto tra liraglutide 1.8 mg 1 volta/die ed exenatide 10 µg 2 volte/die, tutti i pazienti che erano stati trattati con exenatide, hanno ricevuto liraglutide 1.8 mg per altre 52 settimane. Tra questi pazienti, 61% (113 su 185) ha presentato anticorpi anti-exenatide (range da 2.4 a 60.2%B/T) e sono stati riscontrati cross-reattività parziali al GLP-1 in 5 campioni e 12 effetti di neutralizzazione *in vitro*. Elevati livelli di anticorpi anti-exenatide erano associati ad una riduzione significativa di HbA1c ( $r^2=0.0811$ ,  $p=0.0022$ ). Dopo il passaggio di trattamento tra exenatide e liraglutide, 50% e 17% dei pazienti aveva anticorpi anti-exenatide persistenti alle settimane 40 e 78 rispettivamente. Tra i pazienti che hanno presentato i più alti livelli di anticorpi anti-exenatide (>50% B/T), 5 pazienti su 6 hanno mostrato una riduzione dell'HbA1c nel range 0.5 -1.2% dopo lo switch a liraglutide, e tali livelli sono rimasti elevati fino alla settimana 40 in 4 pazienti su 6. Tra pazienti che sono passati da exenatide a liraglutide, il 3.0% aveva bassi livelli di anticorpi anti-liraglutide in un range compreso tra 2.2 e 4.8%B/T. Risultati simili sono stati ottenuti per i pazienti originariamente randomizzati a liraglutide che hanno continuato il trattamento durante il periodo di estensione fino a 78 settimane, di questi pazienti il 2.6% aveva bassi livelli di anticorpi anti-liraglutide da 1.9 a 5.3%B/T. La cross-reattività con GLP-1 è stata dimostrata in 4 campioni mentre per uno solo si è evidenziato un effetto neutralizzante *in vitro*. La differenza nella proporzione tra i pazienti con anticorpi anti-exenatide positivi a 26 settimane (61%) contro i pazienti con anticorpi anti-liraglutide positivi a 78 settimane (2.6%) è risultata significativa ( $p<0.0001$ ). In LEAD-6, 2 su 202 pazienti trattati con liraglutide (1.0%) e 4 su 187 pazienti che sono passati al trattamento da exenatide a liraglutide (2.1) hanno presentato reazioni nel sito di iniezione. Tutti gli eventi avversi sono stati di lieve entità e non è comparso nessun evento avverso sistemico immunologico. In conclusione, il trattamento con liraglutide ha comportato una bassa frequenza (< 10%) ed entità (<11%B/T) della formazione di anticorpi anti-liraglutide, dimostrando un basso potenziale immunogenico. Inoltre la presenza di anticorpi anti-liraglutide non ha compromesso il controllo glicemico né è stato associato ad aumentata frequenza di eventi avversi. Nel confronto diretto tra liraglutide ed exenatide, quest'ultima ha dimostrato una maggiore frequenza ed entità di formazione degli anticorpi rispetto a liraglutide, probabilmente in relazione ad una maggiore differenza nelle sequenze aminoacidiche tra exenatide e il GLP-1 umano. Infine, la bassa incidenza di anticorpi anti-liraglutide in pazienti che avevano in precedenza sviluppato anticorpi anti-exenatide conferma la bassa immunogenicità di liraglutide in confronto ad exenatide e la sicurezza nel passaggio dal trattamento con exenatide a quello con liraglutide.

Liraglutide è meno immunogenico rispetto a exenatide; meno del 10 % dei pazienti trattati con liraglutide ha sviluppato anticorpi anti-liraglutide e questo non ha avuto alcun impatto sull'efficacia glicemica o sulla sicurezza del trattamento con liraglutide.

**Parole chiave:** liraglutide/exenatide, anticorpi, controllo glicemico.

**Conflitti di interesse:** Lo studio è stato finanziato dalla ditta Novo Nordisk. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

#### Riferimenti bibliografici

[Buse JB](#) et al. Liraglutide Treatment Is Associated with a Low Frequency and Magnitude of Antibody Formation with No Apparent Impact on Glycemic Response or Increased Frequency of Adverse Events: Results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) Trials. [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2011 Jun;96(6):1695-702.

**Il trattamento farmacologico dell'epilessia nell'adulto: una revisione**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Studi condotti negli ultimi anni hanno fornito nuove evidenze sulle quali fondare la gestione razionale dei pazienti epilettici.

Scopo della revisione è stato esaminare i trattamenti farmacologici disponibili, affrontando questioni quali l'opportunità di iniziare il trattamento, la scelta del farmaco, le strategie da adottare in caso di fallimento terapeutico, i benefici e i rischi connessi all'abbandono del trattamento in pazienti privi di crisi.

L'efficacia presunta dei Farmaci AntiEpilettici (FAE) deve essere rapportata agli effetti avversi, considerando, inoltre, i rischi associati al proseguimento del trattamento. I rischi dovrebbero essere intesi nel senso più ampio possibile, valutando le prospettive del paziente, in relazione al rischio di recidiva delle crisi, alla morbilità e alla mortalità correlate alle crisi e alla tossicità dei farmaci.

È stato stimato che il rischio medio di recidiva aumenta dal 46% dopo la prima crisi non indotta a oltre il 70% dopo la seconda. Il rischio di recidiva varia tra i pazienti: per quelli con fattori di rischio (ad es., EEG con scariche epilettiformi, esame neurologico anormale o altre evidenze di anormalità strutturali del SNC, presunte responsabili delle crisi) potrebbe essere equivalente a quello di pazienti senza fattori di rischio dopo la seconda crisi. Questa evidenza è stata acquisita nella nuova definizione di epilessia della *International League Against Epilepsy* (ILAE), "...a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures..." che richiede "...occurrence of at least one unprovoked seizure..." (la precedentemente richiedeva almeno due crisi). L'efficacia preventiva del trattamento dopo un'unica crisi è stata valutata in due ampi studi controllati pragmatici in aperto che hanno arruolato bambini e adulti con epilessia in maggioranza di natura tonico-clinica: lo studio FIRST (*First Seizure Trial Group*) e lo studio MESS (*Multicentre Study of Early Epilepsy and Single Seizures*). Entrambi hanno dimostrato che il trattamento immediato diminuisce la frequenza delle recidive. Inoltre, una successiva analisi dei dati di MESS ha rivelato che la frequenza delle recidive a 2 anni era funzione dei fattori di rischio del paziente e che il trattamento immediato aveva esercitato un effetto nullo/minimo nel gruppo a basso rischio, ma del 50-73% nel gruppo ad alto rischio. Il trattamento intrapreso dopo la seconda crisi è indicato se la loro severità è di rilievo per il paziente, se l'intervallo libero non è maggiore di 1-2 anni e se il paziente lo desidera. Al contrario, il trattamento precoce potrebbe essere giustificato per i pazienti ad alto rischio di recidiva, soprattutto quando le conseguenze delle successive crisi potrebbero essere severe. I pazienti con la prima crisi non provocata successiva a uno *stroke* o correlata ad altre lesioni identificabili hanno un'alta frequenza di recidive; i pazienti anziani fragili sono probabilmente più vulnerabili in caso di recidiva.

La scelta del primo FAE dovrebbe essere guidata dall'evidenza di efficacia per il tipo di crisi o di sindrome epilettica del paziente, in rapporto alla tollerabilità. Una revisione sistematica di studi controllati che hanno confrontato *efficacy* e *effectiveness* dei FAE in pazienti con nuova diagnosi ha concluso che la qualità delle evidenze disponibili è inficiata da debolezze maggiori. Le principali linee guida, tutte pubblicate tra il 2003 e il 2006, raccomandano scelte diverse per la monoterapia di prima linea. Per le crisi focali le linee guida dell'*American Academy of Neurology* (AAN) raccomandano sia vecchi sia nuovi antiepilettici, senza esprimere una preferenza; l'inglese *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) raccomanda l'uso dei farmaci più vecchi, tranne quando sussistano specifiche ragioni che giustifichino una scelta diversa; lo *Scottish Intercollegiate Guideline Network* (SIGN) identifica in carbamazepina, valproato, lamotrigina e oxcarbazepina i farmaci di prima linea; la ILAE considera la fenitoina e la carbamazepina i FAE con l'evidenza di *efficacy* ed *effectiveness* di maggiore qualità. Uno studio in doppio cieco rispondente ai criteri ILAE di classe I ha dimostrato che, in adulti con crisi focali, il levetiracetam e la carbamazepina a rilascio controllato sono virtualmente identici in termini di *efficacy* ed *effectiveness*. Lo studio pragmatico SANAD (*Standard and New Antiepileptic Drugs*), che ha arruolato pazienti sia pediatrici sia adulti, ha riportato che la lamotrigina è più efficace della carbamazepina, dell'oxcarbazepina, del topiramato e del gabapentin in pazienti con crisi focali, e che il

valproato esercita un effetto superiore a quello della lamotrigina e del topiramato nei pazienti con epilessie generalizzate e non classificabile.

Molti studi osservazionali hanno dimostrato che l'uso in gravidanza del valproato, rispetto a quello di altri FAE, si caratterizza per una frequenza più elevata di malformazioni congenite maggiori, compresa spina bifida, difetti del setto atriale, palatoschisi e craniosinostosi. Inoltre, è stato riportato che all'età di 3 anni i figli di madri trattate durante la gravidanza con valproato hanno un QI significativamente più basso (sebbene nell'intervallo normale), rispetto a quelli esposti alla carbamazepina, alla lamotrigina o alla fenitoina. L'effetto teratogeno del valproato sembra essere dose-dipendente e più marcato a dosi  $\geq 800$  mg/die. Per le crisi focali, per le quali sono disponibili molte opzioni di trattamento, il valproato dovrebbe essere una terza o superiore scelta nelle donne potenzialmente fertili. Per le crisi generalizzate il numero di FAE alternativi al valproato è limitato. La lamotrigina è un'alternativa ragionevole, nonostante sia meno efficace del valproato, specialmente nelle sindromi con manifestazioni miocloniche o di tipo assenze. Il trattamento con la lamotrigina durante la gravidanza è inoltre complicato dalle variazioni farmacocinetiche che potrebbero richiedere frequenti aggiustamenti posologici. I dati clinici sul rischio teratogeno del levetiracetam sono ancora insufficienti e il suo uso può essere altresì complicato dalla diminuzione della sua concentrazione plasmatica durante la gravidanza. Anche la concentrazione plasmatica del topiramato diminuisce in gravidanza. Inoltre, questo farmaco non è considerato una prima scelta per i suoi effetti avversi sulle capacità cognitive e perché sono preoccupanti i dati preliminari sulla sua attività teratogena. Infine, sebbene studi osservazionali e retrospettivi non controllati suggeriscano che la zonisamide possa essere efficace nelle crisi primariamente generalizzate, non sono disponibili dati sulla sua sicurezza e farmacocinetica in gravidanza.

La carbamazepina non è un FAE di prima linea per gli anziani per la sua attività di induzione enzimatica, che può causare interazioni indesiderate con le terapie concomitanti e contribuire agli effetti indesiderati cronici, compresi quelli sullo stato osseo, sulla funzione endocrina ed, eventualmente, sui livelli del colesterolo e di altri *marker* di rischio vascolare. L'uso di induttori enzimatici come farmaci di prima linea è stato messo in discussione, soprattutto dopo l'introduzione di agenti non induttori (ad es., il levetiracetam) o con diminuito potenziale d'interazione (ad es., la lamotrigina e la oxcarbazepina). Tuttavia, il basso costo e altri vantaggi associati all'ampia esperienza, fanno della carbamazepina una prima scelta ragionevole per i pazienti con crisi focali; altri farmaci, in particolare la lamotrigina o il levetiracetam, sono da preferire quando sussistono problemi legati alle interazioni o all'induzione enzimatica.

La scelta del FAE deve tenere conto anche dei loro effetti sui disturbi concomitanti. Il valproato e il topiramato, ad esempio, sono efficaci nella profilassi dell'emicrania e potrebbero, quindi, essere scelti per i pazienti epilettici con emicrania. Le comorbidità psichiatriche, specialmente la depressione, sono comuni nella popolazione epilettica ed è argomento di discussione la possibilità che i FAE possano aumentare il rischio di comportamento suicidario. È ragionevole essere cauti nel considerare il levetiracetam una prima scelta per i pazienti con comorbidità psichiatriche, dato che questo farmaco è stato associato a un aumento dell'incidenza di eventi avversi psichiatrici. Al contrario, la carbamazepina e il valproato possono essere usati come stabilizzanti dell'umore, la lamotrigina esercita effetti benefici nella depressione bipolare e il pregabalin è efficace nel migliorare i sintomi del disturbo d'ansia generalizzata.

Quando l'esordio dell'epilessia richiede la rapida adozione di una terapia pienamente efficace sono da preferire FAE come il levetiracetam, il valproato o la fenitoina, che possono essere somministrati (o rapidamente titolati) a dosi pienamente efficaci (se necessario possono anche essere somministrati per via endovenosa come dose di carico). Inoltre, la scelta del FAE è influenzata dal costo e da considerazioni sulla rimborsabilità. Molti pazienti epilettici vivono in paesi in via di sviluppo dove il fenobarbitale potrebbe essere l'unico farmaco conveniente.

Alcuni FAE sono disponibili come formulazioni a rilascio prolungato. Almeno per la carbamazepina le compresse a rilascio prolungato garantiscono una maggiore tollerabilità rispetto alle formulazioni a rilascio immediato quando è adottata la doppia somministrazione giornaliera. Per molti FAE è possibile scegliere tra specialità *trade-name* e generiche. Una recente revisione sistematica di RCT che hanno confrontato differenti specialità di FAE non ha notato perdite del controllo delle crisi conseguenti al passaggio da quelle *trade-name* a quelle



generiche, sebbene questi risultati debbano essere interpretati con cautela data la piccola dimensione e la breve durata degli studi.

La graduale titolazione della dose può migliorare la tollerabilità degli effetti sul SNC di molti FAE, diminuire il rischio di reazioni avverse idiosincrasiche o entrambe. Il trattamento è generalmente intrapreso con una bassa dose, poi aumentata durante il periodo di titolazione, la cui durata è funzione del farmaco, della dose di mantenimento e dalla risposta individuale al trattamento. Idealmente, per minimizzare gli effetti tossici i FAE dovrebbero essere somministrati alla dose minima possibile che consente di ottenere una duratura libertà dalle crisi; il dosaggio di mantenimento iniziale dovrebbe tener conto delle caratteristiche individuali (ad es., i pazienti anziani necessitano di una diminuzione del dosaggio), compresa la predisposizione a sperimentare i potenziali effetti avversi e il rischio di recidiva.

Con il FAE inizialmente prescritto, circa il 50% della popolazione adulta otterrà una duratura libertà dalle crisi, senza effetti indesiderati intollerabili. Se il primo FAE è stato sospeso per una reazione idiosincrasica, dovrebbe essere adottato un FAE alternativo, evitando, se possibile, i farmaci con probabile cross-reattività per la medesima reazione. È stato riportato che se, ad esempio, un paziente ha sperimentato un *rash* in risposta alla carbamazepina, la probabilità di recidiva del *rash* è del 58% con la fenitoina, 33% con la oxcarbazepina, 27% con il fenobarbitale e 20% con la lamotrigina. Se il fallimento terapeutico è dovuta all'inefficacia del primo FAE, è necessario escludere la mancata *compliance*, rivalutare la diagnosi e l'appropriatezza del trattamento iniziale. La mancata *compliance* può avere conseguenze serie che vanno oltre il solo controllo delle crisi: la mortalità dei pazienti epilettici aumenta significativamente durante i periodi di mancata aderenza al trattamento. Se è indicato un cambiamento della terapia con FAE, la raccomandazione è di adottare con gradualità un altro farmaco. Tuttavia, alcuni autori ritengono, invece, che la terapia di associazione possa essere tentata precocemente, in particolare nelle epilessie severe quando il primo FAE è risultato efficace e ben tollerato, ma è bassa la probabilità di raggiungere la libertà dalle crisi con la sola monoterapia. Questo approccio sarebbe anche giustificato dall'evidenza che specifiche associazioni di FAE avrebbero una efficacia particolarmente elevata.

Verificano i criteri ILAE per la farmacoresistenza quei pazienti che non ottengono una prolungata libertà dalle crisi dopo un'adeguata sperimentazione di almeno due FAE, somministrati da soli o in associazione. Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da un uso razionale di associazioni di FAE, ed esistono evidenze che politerapie individualizzate non aumentano il peso degli effetti avversi. Le evidenze ottenute da studi osservazionali e da analisi *post-hoc* di pochi studi clinici, suggeriscono che i risultati della terapia di associazione può essere prevista conoscendo i meccanismi d'azione dei FAE individuali. In particolare, studi sperimentali e clinici suggeriscono che l'associazione di due FAE bloccanti dei canali del sodio comporta il potenziamento degli effetti secondari sul SNC, senza additività in termini di efficacia. Al contrario, le associazioni di FAE con differenti meccanismi d'azione, ad esempio lamotrigina con valproato, possono essere vantaggiose. Quando la libertà dalle crisi non è ottenibile, l'obiettivo terapeutico è il miglioramento della qualità di vita del paziente attraverso il raggiungimento di un compromesso tra diminuzione della frequenza o severità delle crisi e peso degli effetti secondari.

La sospensione del trattamento potrebbe essere una scelta da vagliare dopo almeno 2-4 anni di libertà dalle crisi. In generale, il rischio di recidiva tende a essere maggiore negli adulti rispetto ai bambini. Inoltre, le conseguenze psicosociali delle recidive, che comprendono la perdita della possibilità di guidare, potrebbero essere più severe negli adulti; anche se il disagio associato all'uso di farmaci per un lungo periodo non dovrebbe essere sottostimato. Una revisione di 28 studi, che hanno coinvolto 4571 pazienti, ha riportato che la probabilità cumulativa di libertà dalle crisi dopo la sospensione dei FAE è del 66-96% a un anno e del 61-91% a due anni per i bambini; del 39-74% a un anno e del 35-57% a due anni per gli adulti. I predittori di un rischio di recidiva superiore alla media sono risultati: l'esordio dell'epilessia in età adolescenziale, le crisi focali, un sottostante disordine neurologico e, per i bambini, un EEG anomalo al momento della sospensione. Fattori associati a un rischio inferiore a quello medio sono risultati: l'esordio in età infantile, l'epilessia idiopatica generalizzata e, per i bambini, un EEG normale. A oggi un solo RCT in doppio cieco ha riportato i risultati dopo la sospensione. Lo studio ha coinvolto 160 adulti senza crisi da oltre 5 anni. A 12 mesi, la frequenza di recidive è stata del 15% nel gruppo che ha sospeso il trattamento e del 7% in quello che l'ha proseguito. Un maggior numero di pazienti nel gruppo che ha sospeso il trattamento, rispetto a quello che

l'ha proseguito, ha mostrato un miglioramento nella *performace* neuropsicologica, ma non sono state rilevate differenze significative nella qualità di vita. Durante il limitato periodo di *follow-up* i rischi sono risultati relativamente modesti e i benefici ugualmente non entusiasmanti. La possibilità che la ripresa del trattamento possa consentire di ottenere nuovamente il controllo delle crisi è un aspetto da considerare prima di sospendere il trattamento con i FAE. Sebbene un ampio RCT abbia evidenziato che la sospensione non modifica la prognosi a lungo termine, una recente revisione ha concluso che alcuni pazienti potrebbero richiedere oltre un anno per riottenere il controllo delle crisi e che nel 19% dei casi (media di 14 studi) non è stato raggiunto lo stesso controllo dell'epilessia. I fattori associati a un esito sfavorevole dopo la recidiva sono risultati l'epilessia sintomatica, l'epilessia focale e i deficit cognitivi. Nel loro insieme, le evidenze disponibili suggerisce che la decisione di interrompere il trattamento farmacologico deve essere individualizzata e che i rischi e le implicazioni indesiderate sono maggiori negli adulti rispetto ai bambini. La sospensione dei FAE negli adulti dovrebbe essere graduale e protratta per non meno di 2-3 mesi e almeno 6 mesi se a essere sospesi sono i barbiturici o le benzodiazepine.

Le decisioni relative al trattamento dell'epilessia devono essere individualizzate sulla base di un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio di ciascuna opzione disponibile. La scelta del farmaco è basata sull'evidenza di efficacy ed effectiveness per il tipo di crisi del paziente, considerando, inoltre, l'età, il genere, la fertilità potenziale, le comorbidità e i trattamenti concomitanti.

**Parole chiavi:** antiepilettici; terapia del paziente adulto; revisione.

**Conflitto di interessi:** gli autori dichiarano di aver ricevuto onorari da aziende farmaceutiche.

**Bibliografia:** Perucca E e Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011;10:446-456.

### Titolazione alla dose target di bisoprololo verso carvedilolo nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca: il CIBIS-ELD trial

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Tre rilevanti trial randomizzati su quasi 9000 pazienti con insufficienza cardiaca sistolica trattati con betabloccanti (bisoprololo, carvedilolo o metoprololo succinato a rilascio controllato) o placebo hanno dimostrato una consistente riduzione del 30% della mortalità ed una riduzione del 40% dell'ospedalizzazione. Tuttavia, recenti indagini internazionali hanno dimostrato che solo il 20-40% dei pazienti con scompenso cardiaco stavano assumendo beta-bloccanti e la dose media era la metà di quella raccomandata al target.

Lo studio *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly* (CIBIS-ELD) è stato disegnato per studiare la tollerabilità di bisoprololo (beta-bloccante beta1 selettivo) vs carvedilolo (beta-bloccante non selettivo con proprietà vaso dilatante) usati alle dosi raccomandate nelle linee guida nello scompenso cardiaco nei pazienti anziani con frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata (LVEF).

Il trial CIBIS-ELD randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli è stato condotto complessivamente in 41 centri europei. I pazienti sono stati reclutati tra aprile 2005 ed aprile 2008. Sono stati definiti eleggibili i pazienti che presentavano un'età  $\geq 65$  anni ed erano affetti da insufficienza cardiaca cronica sintomatica, classificati al momento dell'arruolamento come NYHA (*New York Heart Association*)  $\geq II$  oppure che presentavano una LVEF  $\leq 45\%$ . A livello basale, i partecipanti dovevano essere non in trattamento con beta-bloccanti o con un dosaggio  $\leq 25\%$  rispetto alle linee guida o alle dosi target equivalenti. I pazienti che erano stati sottoposti in precedenza a dosi subottimali sono stati inclusi per indagare il successo della titolazione seguente al pre-trattamento. I pazienti dovevano essere clinicamente stabili e in terapia stabile per 2 settimane prima della randomizzazione.



I pazienti sono stati reclutati attraverso i medici di base, gli ospedali di cure secondarie e terziarie. Al momento dell'arruolamento, sono stati randomizzati a bisoprololo o carvedilolo. Secondo lo schema di titolazione [basato sulle linee guida del 2005 della Società Europea di Cardiologia (ESC)], è stato previsto di raddoppiare la dose ad ogni visita (ogni 2 settimane) per raggiungere la dose target di 10 mg di bisoprololo una volta al giorno o 25 mg di carvedilolo due volte al giorno entro 6 settimane (50 mg due volte al giorno entro 8 settimane per pazienti >85 kg). La fase di titolazione è stata seguita da un periodo di mantenimento della durata di 4 settimane e l'ultima visita era stata fissata a 10 settimane (12 settimane per i pazienti >85 kg). L'*endpoint* primario di tollerabilità è stato definito come raggiungimento della dose target raddoppiando la dose stessa ogni due settimane e con la dose target mantenuta per almeno 10 giorni. La mancata titolazione è stata definita come incapacità di riuscire a titolare alla dose target per più di una volta o dover sottotitolare dopo aver raggiunto la dose target stabilita. Gli *endpoint* secondari erano la percentuale della dose definita raggiunta alla fine dello studio, e la dose raggiunta prima del fallimento della prima titolazione. La manifestazione di eventi avversi è stata registrata e la loro associazione con la dose di adeguamento è stata valutata attraverso il calcolo dell'*odd ratio*. Altri *endpoint* secondari erano i classici parametri quali la pressione arteriosa, la LVEF, ecc. la funzionalità cardiovascolare. Sono stati randomizzati 883 pazienti, 876 dei quali hanno ricevuto la prima dose dei farmaci in studio. I due beta-bloccanti si sono dimostrati sovrapponibili per quanto riguarda la tollerabilità: 24% [IC 95% (CI) 20-28] dei pazienti nel braccio con bisoprololo e 25% (IC 95% 21-29) dei pazienti nel braccio con carvedilolo hanno raggiunto l'*endpoint* primario ( $p=0,64$ ). L'uso di bisoprololo ha portato ad una maggiore riduzione della frequenza cardiaca (differenza media aggiustata 2,1 bpm, IC 95% 0,5-3,6,  $p=0,008$ ) ma un numero maggiore di episodi di bradicardia, che ha limitato il raggiungimento della dose target (16 vs. 11%;  $p=0,02$ ). Il carvedilolo ha portato a una riduzione del volume espiratorio forzato (FEV1), che rimaneva invece stabile nel gruppo con bisoprololo (differenza media 50 mL, 95% CI 4-95,  $p=0,03$ ) e a un numero maggiore di eventi avversi di origine polmonare (10 vs. 4%;  $p<0,001$ ). La dose media giornaliera raggiunta nel corso del *follow-up* era di 5,0 mg di bisoprololo e 23,9 mg di carvedilolo in pazienti di peso  $\leq 85$  kg (47,7 mg nei pazienti >85 kg). In totale, 668 pazienti (75,7%) non ha raggiunto l'*endpoint* primario e hanno avuto almeno un fallimento di titolazione. Sebbene non vi fosse nessuna differenza complessiva tra i due gruppi, la bradicardia (definita come la frequenza cardiaca  $< 55$  bpm o  $< 60$  bpm più una diminuzione di oltre il 15%), maggiormente presente nel gruppo con bisoprololo, è stato il motivo più comune per la mancata titolazione. Questi episodi sono stati associati con una maggiore riduzione dei dosaggi ( $p=0,003$ ) e una minore probabilità di raggiungere la dose target ( $P=0,001$ ). Gli eventi avversi polmonari, che comprendevano una variazione del FEV1 di  $\geq 20\%$  o sintomi clinici come difficoltà di respirazione, disturbi ventilatori ostruttivi, e broncospasmo, si sono verificati maggiormente nel gruppo con carvedilolo. Tuttavia, gli eventi avversi polmonari non sono stati dose limitanti e non hanno portato alla sospensione del carvedilolo. Una diminuzione dell'emoglobina media è stata osservata nel gruppo con carvedilolo e questo effetto è stato più pronunciato nei pazienti non in trattamento con beta-bloccante al reclutamento ( $p< 0,01$ ). Altri eventi avversi, quali lo scompenso cardiaco, l'ipotensione, l'ammissione ospedaliera e la mortalità non hanno presentato alcuna differenza tra i gruppi. In questo primo trial di confronto tra due beta-bloccanti approvati nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca, non è stata rilevata alcuna superiorità tra bisoprololo e carvedilolo per quanto riguarda la tollerabilità della dose definita; differiscono, tuttavia, le ragioni del non raggiungimento dell'*endpoint* primario e di quelli clinici. Il carvedilolo è stato associato a un numero maggiore di eventi avversi polmonari rispetto al bisoprololo e ad una riduzione della FEV1. L'incidenza degli eventi avversi polmonari è stata comunque moderata in entrambi i gruppi. In accordo con altri ricercatori, i risultati dello studio mostrano che l'età giovane e la classe funzionale NYHA II sono fattori predittivi nei pazienti di tolleranza di dosi elevate di beta-bloccanti. Tra i limiti dello studio viene evidenziata la tollerabilità delle dosi definite o il successo della titolazione e la mortalità che non può essere stabilita sulla base dei dati rilevati a causa del breve *follow-up*.

Durante il trial CIBIS-ELD non è stata rilevata alcuna differenza nelle dosi raggiunte e nella tollerabilità di dosi definite tra bisoprololo e carvedilolo nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca, anche se differiva il pattern di effetti avversi.

Per entrambi i farmaci, sarebbe opportuno che i medici seguissero uno schema di titolazione individuale, più lento. Per i pazienti con bassa frequenza cardiaca a riposo, i medici potrebbero preferire la prescrizione di carvedilolo, mentre per i pazienti con malattia polmonare, il beta-bloccante più favorevole potrebbe essere il bisoprololo.

#### Conflitti d'interesse

Alcuni autori riportano di aver ricevuto finanziamenti e/o di essere consulenti di diverse case farmaceutiche.

#### Parole chiave

Anziani, bisoprololo, carvedilolo, trial CIBIS-ELD.

#### Riferimento bibliografico

Düngen HD et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Fail. 2011 Jun;13(6):670-680.

### **Effetti del trattamento con desametasone sulla durata del ricovero ospedaliero in pazienti con polmonite acquisita in comunità: risultati di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo**

A cura della Dott.ssa Stefania Mantarro e del Dott. Marco Tuccori

Il beneficio della somministrazione di corticosteroidi in combinazione al trattamento con antibiotici in pazienti con polmonite acquisita in comunità non è chiaro. I pochi studi controllati disponibili hanno prodotto risultati diversi.

Lo scopo del presente studio è di valutare la somministrazione endovena di desametasone verso placebo sulla durata del ricovero ospedaliero in pazienti non immunocompromessi, ricoverati per con diagnosi di polmonite acquisita in comunità.

In questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sono stati arruolati prospetticamente pazienti con età >18 anni e diagnosi di polmonite acquisita in comunità in due ospedali universitari olandesi (St Antonius Hospital, Gelderse Vallei Hospital). Tale diagnosi era confermata sulla base dell'evidenza alla radiografia del torace di nuovi infiltrati polmonari in combinazione con almeno due dei seguenti criteri: tosse, espettorato, temperatura >38 °C o <35 °C, rumori auscultatori compatibili con polmonite, concentrazione di proteina C-reattiva (PCR) >15 mg/l, globuli bianchi >10 x 10<sup>9</sup> cellule/l o <4 x 10<sup>9</sup> cellule/l, o più del 10% di linfociti immaturi. I criteri di esclusione comprendevano: immunodeficienza congenita nota o acquisita; trattamento con chemioterapici, corticosteroidi orali, o immunosoppressivi nelle 6 settimane precedenti, malattie ematologiche maligne. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti che necessitavano di ricovero immediato in terapia intensiva, le donne in gravidanza o in allattamento, i pazienti a cui era stata diagnosticata la polmonite più di 24 ore dopo il ricovero o che avevano bisogno di trattamento con corticosteroidi.

I 304 pazienti arruolati, tra novembre 2007 e settembre 2010, sono stati randomizzati a ricevere desametasone o placebo. I 151 pazienti del gruppo desametasone hanno ricevuto 5 mg (1 ml) di desametasone in bolo per via endovenosa, mentre ai 153 pazienti del gruppo placebo è stato somministrato per via endovenosa 1 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili (placebo), al pronto soccorso o entro 12 ore dal ricovero. A tutti i pazienti sono stati somministrati antibiotici prima di ricevere il trattamento in studio. Per i successivi 3 giorni, i pazienti hanno ricevuto 5 mg di desametasone per via endovenosa o placebo una volta al giorno. L'*endpoint* primario consisteva nella durata del ricovero ospedaliero in giorni fino alla dimissione o alla morte. Gli *endpoint* secondari comprendevano la mortalità, il ricovero in terapia intensiva, lo sviluppo di empiema, le superinfezioni, la ri-ospedalizzazione (definita come il ricovero in ospedale entro 30 giorni dalla dimissione), l'andamento nel tempo dei livelli della PCR, l'interleuchina-6 (IL-6), le concentrazioni di interleuchina-10 (IL-10), la funzione polmonare al trentesimo giorno, e la qualità della vita misurata con il questionario RAND-36\*.

Le concentrazioni della PCR, elettroliti, glucosio, emocromo, la funzionalità renale ed epatica sono state misurate il giorno dell'arrivo in ospedale. Successivamente sono stati prelevati campioni di sangue nei giorni 1-7, se i pazienti erano ancora ospedalizzati, e alla visita di controllo almeno 30 giorni dopo il ricovero (fase di convalescenza). I livelli di IL-6 e di IL-10 sono stati misurati il giorno dell'arrivo in ospedale e nei giorni 1, 2 e 4, e alla visita di controllo. Inoltre, per tutti i pazienti è stato calcolato il punteggio dell'indice di gravità della polmonite. Tra i pazienti arruolati, 143 (47%) presentavano una polmonite di grado 4-5 (79 [52%] pazienti nel gruppo desametasone e 64 [42%] nei controlli). In questo studio è stata riportata una riduzione complessiva di 1 giorno della durata media di degenza nei pazienti con polmonite acquisita in comunità trattati con desametasone rispetto ai controlli. La durata media del ricovero è stata di 6,5 giorni nel gruppo desametasone rispetto a 7,5 giorni nel gruppo placebo (95% CI della differenza nelle medie 0-2 giorni;  $p=0,0480$ ). La mortalità intra-ospedaliera e la frequenza di eventi avversi gravi sono state: 1 paziente nel gruppo desametasone al 3° giorno di trattamento ha sviluppato perforazione gastrica, mentre nel gruppo placebo sono stati riportati 2 eventi di infarto del miocardio e 1 caso di fibrillazione atriale che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva. Inoltre, il 44% (67/151) dei pazienti nel gruppo desametasone ha sviluppato iperglicemia rispetto al 23% (35/153) del gruppo dei controlli ( $p<0,0001$ ). Nell'analisi secondaria, i pazienti del gruppo di trattamento con desametasone, dopo 30 giorni dal ricovero, hanno riferito una migliore qualità della vita rispetto ai controlli riguardo all'aspetto sociale (capacità di interazione sociale).

Questo studio presenta alcuni punti di forza e alcune limiti. Ad oggi questo è il più grande studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in due ospedali. L'uso di desametasone, dotato di lunga emivita (36-54 h), somministrato una volta al giorno per 4 giorni, ha permesso di mantenere gli effetti farmacologici fino all'11° giorno con una riduzione più graduale degli effetti biologici. L'effetto di desametasone potrebbe essere stato sottostimato a causa della presenza di più pazienti con polmonite di grado 4-5 ad alto rischio (con durata maggiore del ricovero) nel gruppo desametasone rispetto al gruppo placebo. La limitazione principale di questo studio è la non generalizzabilità dei risultati a tutti i pazienti con polmonite acquisita in comunità. I pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva, che necessitano del trattamento con corticosteroidi sistemici, sono sottorappresentati in questo studio. Il ricovero in terapia intensiva durante la degenza in ospedale, definito come endpoint secondario, rappresenta un'ulteriore limitazione. In tali pazienti, trattati con corticosteroidi in base al protocollo "Surviving Sepsis Campaign" e ventilati meccanicamente, non è stato possibile valutare gli effetti di desametasone.

Il trattamento con desametasone, in combinazione alla terapia antibiotica in pazienti non-immunocompromessi con polmonite acquisita in comunità, può ridurre la durata della degenza ospedaliera.

Nell'editoriale relativo a questo studio, Confalonieri e Meduri hanno commentato positivamente i risultati ottenuti e la scelta dell'endpoint primario. La riduzione della degenza in ospedale rappresenta un aspetto rilevante per la salute pubblica, in quanto permette di abbassare i costi associati alla malattia. Inoltre, nonostante l'immunosoppressione, il trattamento con glucocorticoidi a dosi ridotte/moderate è utile e sicuro per un'ampia varietà di infezioni. Nella polmonite acquisita in comunità, così come nella sindrome da distress respiratorio e nella sepsi, l'aumento della concentrazione delle citochine circolanti (TNF- $\alpha$ , IL-6), che persiste anche dopo la risoluzione clinica, svolge un ruolo chiave nei processi patogenetici, aumentando la morbilità e il tasso di mortalità (> rischio di eventi cardiovascolari) a 90 giorni e ad 1 anno. Anche la durata della terapia ha notevole importanza per evitare il ritorno del quadro infiammatorio alla sospensione della terapia steroidea, ma ad oggi non esistono studi con durata del trattamento con glucocorticoidi superiore a 7 giorni.

**Parole chiave:** corticosteroidi a basse dosi, polmonite acquisita in comunità, studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.

**Conflitto di interessi:** gli autori non dichiarano conflitto di interesse.

**Riferimento bibliografico**

Meijvis SC et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011. 11;377(9782)  
Confalonieri M and Meduri GU. Glucocorticoid treatment in community-acquired pneumonia. *Lancet* 2011. 11;377(9782).

\* Il RAND-36 è la scala di valutazione della qualità di vita attualmente fra le più utilizzate. È composta da 36 punti che valutano otto concetti di salute: lo stato fisico complessivo, possibili limitazioni causate dai problemi sanitari fisici, possibili limitazioni causate dai problemi emozionali, andamento della vita sociale, benessere emozionale, energia/affaticamento, dolore e percezione generale di salute.

**Influenza dell'uso di alimenti funzionali arricchiti con fitosteroli e fitostanoli sull'aderenza alla terapia con statine**

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

Soggetti che usano alimenti funzionali (prodotti alimentari che vantano effetti sulla salute riconosciuti e approvati), potrebbero risultare meno aderenti alle terapie farmacologiche. In particolare, negli ultimi anni hanno avuto una grande popolarità alimenti funzionali contenenti fitosteroli e fitostanoli per ridurre i livelli di colesterolo.

Questo studio è finalizzato a valutare l'influenza dell'uso di alimenti funzionali arricchiti con fitosteroli e fitostanoli sull'aderenza alla terapia con statine.

L'analisi ha utilizzato dati ottenuti nello *Statin Intervention Research Project*, uno studio randomizzato e controllato in aperto, multicentrico, basato sulla dispensazione del farmaco in farmacia, finalizzato al miglioramento dell'aderenza alla terapia con statine, condotto in 26 farmacie di comunità in Olanda (*Eussen SRBM et al, Ann Pharmacother 2010; 44: 1905-1913*). In questo studio, nuovi utilizzatori di statine di età > 18 anni sono stati randomizzati a ricevere o un'assistenza farmaceutica tradizionale (informazioni verbali o scritte sui farmaci, nessuna analisi del sangue) o un'assistenza farmaceutica intensiva, che consisteva in cinque sessioni individuali di *counseling* (alla prima prescrizione, alla seconda [dopo 15 giorni], e a 3, 6 e 12 mesi dall'inizio della terapia con statine). In questi incontri i pazienti ricevevano una educazione strutturata sulle indicazioni, sugli effetti e sugli effetti collaterali della terapia con statine, e sull'importanza dell'aderenza alla terapia. Ai pazienti venivano inoltre misurati i valori di colesterolo totale e colesterolo-LDL e i valori rilevati erano argomento di discussione per la comprensione del beneficio dell'aderenza alla terapia. La consuetudine all'uso di prodotti arricchiti con fitosteroli/fitostanoli (principalmente margarine, yogurt e bevande-yogurt commercializzati in Olanda) era stata identificata attraverso questionari completati dai partecipanti allo studio al basale e a 6 e 12 mesi dall'arruolamento. Dati di dispensazione dei farmaci sono stati utilizzati per valutare l'aderenza alla terapia in termini di interruzione dell'assunzione (tempo all'interruzione) e di tempo coperto dalla dispensazione (*medication possession ratio*, MPR), valutata nell'anno di trattamento osservato. L'interruzione è stata definita come un periodo continuativo senza dispensazioni superiore a 90 giorni tra la data di dispensazione attesa e quella di dispensazione effettiva di statine. L'MPR è stato calcolato dai record delle farmacie come il rapporto tra la somma dei giorni coperti, calcolata in base alle quantità di statine dispensate, e la durata totale della terapia. L'analisi è stata effettuata su tutta la popolazione e su sottogruppi stratificati in base alla tipologia di assistenza farmaceutica.

I registri di dispensazione valutati nello studio erano riferiti a 899 pazienti sul totale dei 1016 che avevano firmato il consenso informato. Il questionario basale è stato compilato da 794 pazienti dei quali 349 sono stati randomizzati al gruppo con assistenza farmaceutica intensiva e 404 al gruppo con assistenza farmaceutica tradizionale. Alimenti funzionali arricchiti con fitosteroli/fitostanoli erano assunti da circa il 40% dei soggetti. La maggior parte dei pazienti utilizzava simvastatina (36%) o atorvastatina (35%). Il 53% dei pazienti ha iniziato la terapia con equipotenza di 4, equivalenti a 20 mg/die di simvastatina o 10 mg/die di atorvastatina.

Nel primo anno di terapia con statine, 67 (21%) utilizzatori e 117 (25%) non-utilizzatori di alimenti arricchiti con fitosteroli/fitostanoli ha interrotto la terapia con statine. L'uso di alimenti funzionali arricchiti con fitosteroli/fitostanoli non è stato correlato ad interruzione della terapia con statine, né nella popolazione totale (hazard ratio [HR] aggiustato: 0.80, 95%CI: 0.59-1.08), né nei sottogruppi (assistenza farmaceutica intensiva - HR aggiustato: 0.77, 95%CI: 0.49-1.23; assistenza farmaceutica tradizionale - HR aggiustato: 0.81, 95%CI: 0.54-1.21). L'MPR è stato molto elevato (> 98%) in entrambi i gruppi, sia tra gli utilizzatori che tra i non-utilizzatori di fitosteroli/fitostanoli. L'MPR è risultato significativamente inferiore negli utilizzatori di fitosteroli/fitostanoli solo nel gruppo che riceveva assistenza farmaceutica tradizionale ( $p < 0.045$ ).

Il maggior punto di forza dello studio è rappresentato dalla numerosità e dalla rappresentatività del campione di nuovi utilizzatori di statine. Tra le limitazioni troviamo incertezza relativa alle esatte quantità di alimenti funzionali arricchiti di fitosteroli/fitostanoli e la non coincidenza tra le date di prima somministrazione del questionario e di prima misurazione dei lipidi (possibile bias di classificazione: alcuni soggetti considerati utilizzatori a tre mesi potrebbero non aver assunto effettivamente fitosteroli/fitostanoli in quel momento e viceversa). Inoltre i risultati non sono generalizzabili alla pratica clinica quotidiana in quanto i soggetti analizzati erano arruolati in un trial clinico.

L'uso abituale di alimenti funzionali arricchiti con fitosteroli/fitostanoli non ha influenza sull'aderenza alla terapia con statine in nuovi utilizzatori che sono ben informati degli effetti benefici della terapia con questi farmaci. Nella pratica clinica quotidiana, il medico di medicina generale e il farmacista dovrebbero avvisare i pazienti di non assumere alimenti funzionali arricchiti con fitosteroli/fitostanoli come sostitutivo dei farmaci che sono loro prescritti.

**Parole chiave:** fitosteroli/fitostanoli, aderenza alla terapia con statine, studio randomizzato e controllato in aperto.

**Conflitto di interesse:** Gli autori non dichiarano conflitti di interesse. Lo studio è finanziato dalla *Institute for Public Health and the Environment*. L'istituzione degli autori ha ricevuto finanziamenti da alcune aziende farmaceutiche per ricerche farmacoepidemiologiche.

#### Riferimento bibliografico

Eussen SRBM et al., Influence of the use of functional foods eriche with phytosterols/-stanols on adherence to statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 (DOI:10.1002/pds.2168).

### **Bortezomib per via sottocutanea versus infusione endovenosa in pazienti con recidiva di mieloma multiplo: uno studio di non inferiorità, randomizzato, di fase III**

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

La via di somministrazione standard di bortezomib, un inibitore del proteosoma indicato nel trattamento del mieloma multiplo, è l'infusione endovenosa. La somministrazione secondo il protocollo raccomandato prevede l'infusione endovenosa in bolo di 1.3 mg/m<sup>2</sup> di bortezomib al giorno 1, 4, 8 e 11 di un ciclo di 21 giorni. Questo protocollo è efficace ed in genere ben tollerato dai pazienti. La somministrazione sottocutanea potrebbe essere tuttavia una buona alternativa alla somministrazione endovenosa.

In questo studio clinico di non inferiorità, randomizzato, di fase III, sono state confrontate l'efficacia e la sicurezza di bortezomib per via sottocutanea rispetto alla via endovenosa in pazienti con recidiva di mieloma multiplo.

Lo studio si è svolto dal 16 giugno 2008 al 26 febbraio 2010 presso 53 centri distribuiti in dieci paesi d'Europa, Asia e Sud America. I criteri d'inclusione sono stati: età  $\geq 18$  anni, diagnosi di mieloma multiplo secernente e misurabile, da una a tre linee di terapia precedenti, evidenza di progressione della malattia dall'ultima terapia, indice di *performance* secondo Karnofsky  $\geq 70\%$



e funzionalità ematologica, epatica e renale nella norma. I criteri di esclusione sono stati: precedente trattamento con bortezomib, neuropatia periferica o dolore neuropatico di grado  $\geq 2$ , uso di farmaci antineoplastici, terapie sperimentali o cortisonici ( $>10$  mg/die di prednisone o equivalenti) entro 3 settimane dalla randomizzazione.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fino a 8 cicli di 21 giorni di bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1, 4, 8 e 11) somministrato per via sottocutanea o endovenosa. L'assegnazione della via di somministrazione è stata eseguita attraverso un sistema di risposta vocale interattiva basata su un programma di randomizzazione computerizzato, stratificato per il numero di linee di terapia precedentemente ricevute e stadio della malattia. I pazienti e i clinici erano a conoscenza del braccio di allocazione.

L'obiettivo primario dello studio è stato dimostrare la non inferiorità della via di somministrazione sottocutanea rispetto alla via endovenosa in termini di risposta globale (ORR; risposta completa + risposta parziale) dopo 4 cicli. La non inferiorità è stata definita come il mantenimento del 60% dell'effetto osservato in seguito a somministrazione endovenosa.

L'obiettivo secondario è stato stabilire la frequenza di risposte complete (CR), risposte quasi complete (nCR), risposte parziali molto buone (VGPR) dopo 4 cicli di trattamento con bortezomib in monoterapia; ORR dopo 8 cicli, incluso l'effetto dell'aggiunta di desametasone; il tempo di risposta, la durata della risposta, il tempo alla progressione, la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza globale ad un anno; la sicurezza e la tollerabilità, inclusa la tollerabilità al sito di iniezione; la farmacocinetica e la farmacodinamica della via sottocutanea rispetto alla via endovenosa. Lo studio è ancora in corso per il *follow up* a lungo termine.

Dei 222 pazienti arruolati, 148 sono stati assegnati a ricevere bortezomib per via sottocutanea e 74 per via endovenosa. La popolazione con risposta misurabile è stata di 145 pazienti trattati per via sottocutanea e di 73 per via endovenosa. I pazienti hanno ricevuto una media di 8 cicli in entrambi i gruppi (range da 1 a 10). L' ORR dopo 4 cicli di terapia è stata del 42% in entrambi i gruppi (61 pazienti trattati per via sottocutanea e 31 per via endovenosa, differenza di ORR -0,4%, IC 95%: -14,3-13,5), che indica la non-inferiorità della via sottocutanea ( $p=0,002$ ).

Il tasso di risposta è stato simile nei due gruppi sia dopo 4 cicli (bortezomib in monoterapia) che dopo 8 cicli (bortezomib con o senza desametasone); l' ORR dopo 8 cicli è stata del 52% in entrambi i gruppi (76 su 145 pazienti trattati per via sottocutanea e 38 su 73 pazienti per via endovenosa); 29 (20%) pazienti trattati per via sottocutanea e 16 (22%) per via endovenosa hanno ottenuto una CR o una nCR e 36 (25%) e 18 (25%) una VGPR, rispettivamente. Nei pazienti che avevano ricevuto desametasone in aggiunta a bortezomib, la risposta è migliorata dal ciclo 4 al ciclo 8 per entrambi i gruppi. Il tempo alla risposta è stato in media di 3,5 mesi in entrambi i gruppi (IC 95%: 2,1-4,2 nel gruppo trattato per via sottocutanea e 1,7-5,3 nel gruppo trattato per via endovenosa;  $p=0,772$ ). Nei pazienti con risposta misurabile, il tempo medio di prima risposta è stato di 1,4 mesi (range 0,7-5,9) nel gruppo dei trattati per via sottocutanea e di 1,4 mesi (0,7-5,3) nel gruppo dei trattati per via endovenosa. Il tempo medio di risposta massima è stato di 1,6 mesi (0,7-9,1) e 1,5 mesi (0,7-6,3), rispettivamente. La durata media della risposta è stata di 9,7 mesi (IC 95%: 8,4-15,3) e 8,7 mesi (7,6-12,1), rispettivamente.

Dopo un *follow-up* medio di 11,8 mesi (IQR 7,9 - 16,8) nel gruppo trattato per via sottocutanea e di 12,0 mesi (IQR 8,1 - 15,6) nel gruppo trattato per via endovenosa, non è stata osservata alcuna differenza significativa nel tempo alla progressione (media 10,4 mesi, IC 95%: 8,5 - 11,7, *vs* 9,4 mesi, IC 95%: 7,6 - 10,6;  $p=0,387$ ), nel tempo alla sopravvivenza libera da progressione (media 10,2 mesi, IC 95%: 8,1-10,9, *vs* 8,0 mesi, 6,7-9,8;  $p=0,295$ ) e nella sopravvivenza globale a un anno (72,6%, IC 95%: 63,1 - 80,0, *vs* 76,7%, IC 95%: 64,1 - 85,4;  $p=0,504$ ) per la somministrazione sottocutanea *vs* l'infusione endovenosa di bortezomib.

Eventi avversi di grado 3 o più gravi sono stati riportati in 84 pazienti (57%) nel gruppo trattato per via sottocutanea e in 52 pazienti (70%) nel gruppo trattato per via endovenosa. Gli eventi avversi più frequenti sono stati trombocitopenia (19 pazienti [13%] *vs* 14 [19%]), neutropenia (26 [18%] *vs* 13 [18%]) e anemia (18 [12%] *vs* 6 [8%]). Le neuropatie periferiche di ogni grado (56 pazienti [38%] *vs* 39 [53%];  $p=0,044$ ), di grado 2 o più grave (35 [24%] *vs* 30 [41%];  $p=0,012$ ) e di grado 3 o più grave (9 [6%] *vs* 12 [16%];  $p=0,026$ ) sono state significativamente meno frequenti con la somministrazione per via sottocutanea

rispetto all'infusione endovenosa. La somministrazione sottocutanea è stata ben tollerata nel sito di somministrazione.

32 pazienti (18 trattati per via sottocutanea e 14 endovenosa) sono stati coinvolti in una sottoanalisi di tipo farmacocinetico e farmacodinamico. La  $C_{max}$  media è risultata 10 volte più bassa nei trattati per via sottocutanea rispetto ai trattati per via endovenosa con un  $T_{max}$  medio di 0,5 ore. L'AUC media è stata simile nei due gruppi. I valori medi dell' $E_{max}$  e dell' $AUC_{72}$  sono risultati simili, mentre il  $T_{emax}$  è risultato maggiore nella via sottocutanea rispetto alla via endovenosa.

I risultati dello studio confermano che la somministrazione di bortezomib per via sottocutanea nei pazienti affetti da recidiva di mieloma multiplo non è inferiore alla via endovenosa standard e sembra migliorare il profilo di sicurezza, soprattutto per la minore incidenza di neuropatia periferica.

Come sottolineato anche nell'editoriale di accompagnamento, la via sottocutanea rappresenta pertanto una promettente alternativa alla via endovenosa soprattutto nei pazienti con scarso accesso venoso o con aumentato rischio di reazioni avverse. Questa nuova via di somministrazione, inoltre, potrebbe favorire la somministrazione domiciliare del farmaco, con risvolti positivi sulla riduzione dei costi sanitari e sulla compliance del paziente.

Restano, tuttavia, da chiarire il motivo della minore incidenza della neuropatia periferica, il modo in cui la formulazione sottocutanea si distribuisca nel grasso sottocutaneo e se l'aumento del grasso sottocutaneo debba essere considerato dai clinici all'atto della prescrizione.

**Conflitto d'interessi:** alcuni autori dichiarano di aver ricevuto onorari da Janssen/Millennium Pharmaceuticals e Celgene.

**Parole chiave:** bortezomib, mieloma multiplo, trial clinico randomizzato di fase III.

**Riferimenti bibliografici:**

Moreau P et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 431-40.

Mateos MV. Subcutaneous bortezomib: a step towards optimised drug use. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 410-1.

**Antidepressivi e rischio di suicidio e tentativi di suicidio: uno studio osservazionale di 27 anni**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Da una metanalisi condotta dalla FDA nel 2006 è emerso un significativo effetto protettivo dei farmaci antidepressivi sul rischio di suicidio o tentativo di suicidio nella popolazione oltre i 65 anni, ma anche un aumento del rischio nei soggetti tra 18 e 25 anni. Sulla base di queste osservazioni la FDA, nel 2007, ha generato un *black box warning* per tutti gli antidepressivi. Nella metanalisi, che ha incluso studi clinici nei quali venivano studiati gli 11 farmaci antidepressivi in commercio negli Stati Uniti, veniva valutato il rischio di suicidalità, comprendendo in questo termine l'ideazione suicidaria, gli atti preparatori, il tentativo di suicidio ed il suicidio completato.

Considerando alcune limitazioni nelle metanalisi della FDA lo scopo del presente lavoro è stato quello di esaminare il rischio di tentativi di suicidio o suicidi completati associati all'uso di antidepressivi in un ampio range di popolazione, che fosse rappresentativo dei pazienti trattati con antidepressivi.

È stato condotto uno studio longitudinale osservazionale sui disturbi dell'umore in pazienti provenienti da 5 centri medici accademici degli USA, inclusi nel NIMH Collaborative Program on the Psychobiology of Depression – Clinical Study (CDS), che ha iniziato a raccogliere dati di follow-up prospettici dal 1978. Lo studio ha incluso 757 partecipanti arruolati tra il 1979 e il

1981 per disturbi depressivi, bipolari o schizofrenici, di età  $\geq 17$  anni, di razza bianca. I partecipanti sono stati classificati in base all'esposizione o meno agli antidepressivi per ogni settimana di *follow-up* analizzata. L'analisi è stata condotta basandosi sull'intervallo di esposizione agli antidepressivi, definito come settimane consecutive di assunzione senza variazioni. Ogni intervallo si considerava terminato se si verificava: i) tentativo di suicidio o suicidio, ii) cambiamento nell'esposizione al farmaco, iii) fine del *follow-up*. Nei 27 anni di *follow-up*, la maggior parte dei partecipanti ha avuto diversi periodi durante i quali è stata in trattamento con antidepressivi ed altri nei quali non lo è stata. I dati sono stati raccolti tramite il sistema di interviste chiamato LIFE (Longitudinal Interval Follow-up Evaluation), somministrato ai pazienti dal personale specializzato due volte l'anno durante i primi 5 anni del *follow-up*, successivamente una volta l'anno. L'obiettivo primario è stata la valutazione del rischio di suicidio o di tentativo di suicidio, attraverso un'analisi del *propensity score* corretto. L'età media dei partecipanti era di 38.1 anni e il 61.8% (468) erano donne. Le diagnosi erano: disturbi schizo-affettivi maniacali (n=26, 3.4%), mania (n=119, 15.7%), disturbi depressivi schizo-affettivi (n=24, 3.2%) e depressione (n=588, 77.7%). Il *follow-up* mediano è stato 20 anni. L'analisi ha incluso 6716 intervalli di esposizione, di cui il 48.9% (n=3283) riguardava l'esposizione agli antidepressivi e il 51.1% (n=3433) riguardava soggetti non esposti. In media i pazienti hanno passato il 42.1% del *follow-up* in trattamento con antidepressivi.

Dall'analisi del *propensity score* è emersa una maggiore probabilità di iniziare una terapia con antidepressivi per quei soggetti con sindrome affettiva più severa (OR: 1,16; 95% IC, 1.12-1.21,  $p < 0.001$ ).

I risultati indicano che il rischio di comportamenti tendenti al suicidio diminuisce del 20% tra i soggetti esposti agli antidepressivi (HR: 0,80; 95% IC, 0.68-0.95;  $p < 0.011$ ). Il rischio non aggiustato di comportamento suicidario è stato del 11.3% negli intervalli liberi da farmaci (270 tentativi di suicidio [10.8%] e 17 suicidi [0.50%]) e di 10.1% negli intervalli in trattamento (321 tentativi di suicidio [9.8%] e 9 suicidi [0.27%]). Durante le prime 4 settimane di trattamento, un periodo generalmente conosciuto come ad alto rischio di suicidalità, la percentuale è stata del 1.0% negli intervalli in trattamento e di 0.7% negli intervalli liberi da farmaci. Tra i 3433 intervalli liberi da farmaci antidepressivi, 1851 (54.9%) non hanno avuto la contemporanea esposizione a farmaci stabilizzanti dell'umore. Fra questi, coloro che non hanno assunto farmaci stabilizzanti dell'umore hanno avuto un'incidenza di comportamenti suicidari maggiori rispetto a quelli che, negli intervalli liberi da farmaci antidepressivi, erano comunque in terapia con farmaci stabilizzanti dell'umore, 12.6% versus 9.7%.

È stata inoltre effettuata un'analisi in base a categorie d'età considerate nelle metanalisi della FDA (<25, 25-29, 30-64, >65 anni) e non sono state osservate differenze significative di comportamento suicidario in nessun gruppo di età. Gli autori stessi sottolineano tuttavia che tale risultato potrebbe essere dovuto alla ridotta potenza dell'analisi statistica, in seguito al ridotto numero di intervalli stratificando i pazienti per età.

Il *propensity model* utilizzato dimostra che, in questo studio osservazionale longitudinale con un *follow-up* di 27 anni, è significativamente più probabile che pazienti con diagnosi più severa inizino una terapia antidepressiva. Lo studio dimostra anche che la terapia con farmaci antidepressivi riduce il rischio di tentativi di suicidio e di morte del 20%.

Questo studio longitudinale riporta che l'assunzione di antidepressivi in pazienti con una diagnosi più severa è associata ad una diminuzione significativa del rischio di comportamento suicidario. Tuttavia, è opportuno monitorare attentamente i pazienti per il rischio di suicidalità all'inizio del trattamento con antidepressivi.

Nonostante questi risultati sembrino contraddire i risultati delle metanalisi condotte dalla FDA, è importante sottolineare che gli autori, come riportano essi stessi nell'articolo, non hanno preso in considerazione le ideazioni suicidarie, che rappresentano circa il 70% della suicidalità riportata dai dati della FDA.

Gli autori riportano alcune limitazioni dello studio tra le quali quella di non aver esaminato il rischio individuale. Il secondo limite è la non randomizzazione dei trattamenti che ha portato al fatto che il gruppo esposto risultasse in condizioni di salute peggiore al momento dell'inizio del trattamento. Il terzo limite riportato è quello di non aver controllato i livelli sierici degli antidepressivi somministrati.

Questi risultati sono in accordo con quelli riportati da altri studi osservazionali. I medici, tuttavia, devono monitorare attentamente i propri pazienti per il rischio di suicidalità quando iniziano una terapia antidepressiva. Devono essere ugualmente monitorati per il rischio di suicidalità anche i pazienti con disturbi dell'umore non in trattamento con antidepressivi.

**Conflitto di interesse:** Alcuni autori riportano di aver ricevuto finanziamenti e/o di essere consulenti di diverse case farmaceutiche.

**Parole chiave:** antidepressivi, rischio di suicidio, studio osservazionale

**Riferimento bibliografico:** Leon A.C. et al. Antidepressants and risk of suicide and suicide attempts: a 27-years observational study. *J Clin psychiatry* 2011; 72: 580-86.

### Rapporto costo-efficacia del dabigatran per la prevenzione dello stroke nella fibrillazione atriale

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più comune nella pratica clinica, con una elevata morbilità e mortalità. La prevenzione dell'ictus tramite una terapia antitrombotica sicura ed efficace è un obiettivo importante da perseguire nei pazienti in FA. Le tradizionali terapie antitrombotiche non sono tuttavia ottimali; in particolare la terapia con warfarin è gravata da un limitato profilo di sicurezza ben noto. Come risultato di queste limitazioni, il warfarin è prescritto in due terzi dei pazienti con fibrillazione atriale.

Dabigatran etexilato\* è il profarmaco del composto attivo dabigatran, che si lega in modo reversibile alla trombina. Lo studio RE-LY (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy*) ha dimostrato la non inferiorità di dabigatran etexilato 110 mg BID e la superiorità per 150 mg BID rispetto a warfarin nella prevenzione dello stroke ischemico. Entrambe le dosi di dabigatran sono state superiori al warfarin nella prevenzione dell'emorragia intracranica o emorragie maggiori, ma sono state associate a tassi significativamente più elevati di dispepsia ed ad una tendenza all'aumento dei tassi di infarto miocardico.

L'obiettivo di questa analisi è quello di confrontare la sopravvivenza attesa aggiustata per la qualità di vita (quality adjusted life-years - QALYs) e i costi delle strategie alternative di trattamento nella FA: dabigatran 110 o 150 mg BID, warfarin, doppia terapia antiaggregante (clopidrogel/aspirina), aspirina da sola o nessuna terapia antitrombotica.

Il modello impiegato consisteva in una ipotetica coorte di pazienti settantenni affetti da fibrillazione atriale che presentavano un rischio di ictus moderato e nessuna controindicazione ad una terapia anticoagulante. È stato utilizzato il modello probabilistico di Markov\*\* per eseguire l'analisi di confronto tra le diverse terapie e i risultati. Gli *outcome* considerati erano: ictus ischemico; attacco ischemico transitorio, emorragia intracranica (ictus emorragico, emorragia subdurale o subaracnoidea), emorragie maggiori e minori non cerebrali, infarto miocardico, dispepsia e morte. Per tutti i trattamenti, è stata calcolata la QALY ed il costo netto su 20 anni. I tassi di mortalità sono stati aggiustati in un modello per età (inizio a 70 anni), presenza di FA e terapia antitrombotica.

I tassi di mortalità a 1 anno sono stati del 4,3% senza terapia antitrombotica; 4,2% per terapia con aspirina o doppia antiaggregazione e 3,9% per terapia con dabigatran (ad entrambi i dosaggi). Sebbene il tasso di mortalità aumenti con l'invecchiare dei pazienti, il tasso di ictus ischemico è rimasto costante nei pazienti rimasti liberi da stroke. Il tasso di ictus è stato 1,2% per anno di terapia con warfarin; dabigatran 110 mg BID si è dimostrato non inferiore (RR, 1,11; IC 95%, 0,89-1,40) e dabigatran 150 mg BID superiore (RR 0,76, 95% IC 0,60-0,98) alla terapia con warfarin nella prevenzione dell'ictus ischemico. I tassi di ictus erano del 56% più bassi nei pazienti trattati con warfarin rispetto a quelli trattati con la sola aspirina ed erano più bassi del 27% nei pazienti trattati con la sola aspirina rispetto a quelli trattati con la doppia antiaggregazione. Il 28% degli eventi ischemici neurologici erano attacchi ischemici

transitori (TIA). Dopo un ictus ischemico o un TIA, il tasso di rischio sottostante era aumentato di 2,6 volte; questi pazienti sono quindi passati alla terapia con dabigatran 150 mg BID; i pazienti che invece hanno subito un ictus e un sanguinamento maggiore sono tornati alla loro terapia iniziale.

I tassi di sanguinamento erano basati su studi clinici e su studi osservazionali nei pazienti affetti da FA. Nello studio RELY, i tassi di sanguinamento maggiore e minore erano significativamente più bassi per entrambe le dosi di dabigatran rispetto a warfarin, e i tassi di emorragia intracranica con dabigatran sono stati meno della metà rispetto a quelli in terapia con warfarin. Per ottenere invece una stima precisa del rischio di sanguinamenti nei pazienti in doppia terapia antiaggregante *versus* warfarin, è stata eseguita un'analisi *random effect* su metanalisi di pazienti con FA, che ha mostrato un RR di sanguinamento maggiore pari a 1,08 per la duplice terapia antiaggregante *versus* warfarin.

I pazienti in cui si sono verificati sanguinamenti maggiori mentre erano in terapia con warfarin, dabigatran o in doppia antiaggregazione sono passati a terapia con sola aspirina, mentre per quelli in terapia con aspirina che avevano riportato sanguinamenti maggiori è stata sospesa qualsiasi terapia antitrombotica. La percentuale di sanguinamenti maggiori mortali o invalidanti era di 1,3 volte maggiore con warfarin rispetto a aspirina o dabigatran.

I costi sono stati stimati sulla base di una compagnia assicurativa (Medicare) che coprirebbe le cure mediche sia ospedaliere che ambulatoriali e i costi di prescrizione, ma non i costi indiretti (ad esempio, i salari persi). I costi sono stati espressi in dollari USA e aggiustati per un tasso annuo del 3%. Sono inoltre stati stimati i costi per gli eventi avversi utilizzando il valore medio o la media geometrica degli studi pubblicati e i costi della compagnia assicurativa Medicare (al netto dell'inflazione). Il costo annuo della terapia con warfarin era 545\$, calcolato combinando i costi di prescrizione con i rimborsi Medicare per il monitoraggio dell'INR e il numero minimo stabilito di visite ambulatoriali annue; per il clopidogrel era 1847\$ e il costo mediano annuo del dabigatran era 3240\$; non sono stati considerati costi aggiuntivi per il monitoraggio in quanto nello studio RE-LY non erano indicati. Sono state utilizzate 2 scale predittive validate per la valutazione del rischio: CHADS2 per quantificare il tasso di ictus ischemico (in considerazione dei seguenti fattori: insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età >75 anni, diabete mellito e una storia di ictus o attacco ischemico transitorio) e HEMORR<sub>2</sub>HAGES, per quantificare il tasso di emorragia (sulla base di: presenza di malattie epatiche o renali, abuso alcolico, neoplasie maligne, età >75 anni, ridotta conta piastrinica, pregressi sanguinamenti, ipertensione arteriosa non controllata, anemia, fattori genetici, aumentato rischio di caduta e stroke).

I risultati dimostrano che dabigatran 150 mg BID era associato con la più alta sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita (8,65 QALY), seguito da dabigatran 110 mg BID (8,54 QALY), warfarin (8,40 QALY), doppia terapia antiaggregante (8,32 QALY) e aspirina sola (8,17 QALY). Nelle condizioni di base, il costo per QALY del warfarin era circa 12000\$ rispetto all'aspirina, quello del dabigatran 150 mg BID 86 000\$; dabigatran 110 mg BID e la doppia antiaggregazione sono risultati ancora più costosi.

Per i pazienti con un rischio medio di emorragia maggiore (circa 3% annuo), il rapporto costo-efficacia variava con il rischio di ictus: per i pazienti con il rischio più basso (CHADS2=0), l'aspirina era più conveniente; per i pazienti a rischio moderato (CHADS2 di 1 o 2) era più conveniente warfarin; dabigatran 150 mg BID si è dimostrato conveniente per i pazienti con CHADS2=2 e rischio di emorragia >6%/anno o anche per rischio di emorragia inferiore se il costo era inferiore a 2500\$/anno, altrimenti risultava più conveniente warfarin; per i pazienti ad alto rischio (CHADS2≥3) dabigatran 150 mg BID è risultato più conveniente per qualsiasi tasso di emorragia (a condizione che il costo fosse inferiore a 3500\$/anno). Né dabigatran 110 mg BID né la duplice terapia antiaggregante (aspirina e clopidogrel) si sono dimostrati più convenienti. Rispetto al tasso di rischio di ictus, quelli di emorragie maggiori hanno avuto un impatto minore sul rapporto costo-efficacia. Dabigatran 150 mg BID è risultato conveniente per i pazienti con punteggio di CHADS2≥3, indipendentemente dal rischio emorragico ed è apparso conveniente anche per CHADS2=2 con elevato rischio di sanguinamenti maggiori (HEMORR<sub>2</sub>HAGES>3). L'aspirina è apparsa l'unica terapia conveniente nei pazienti con CHADS2=0, tranne nei casi con elevato rischio di sanguinamento maggiore HEMORR<sub>2</sub>HAGES>2, nel qual caso nessuna terapia antitrombotica si è dimostrata conveniente. Warfarin invece è risultato conveniente per i pazienti con rischio di stroke moderato e basso rischio di sanguinamento maggiore.



Poiché dabigatran 150 mg è risultato più efficace di dabigatran 110 mg, la dose più bassa non è apparsa conveniente per nessuno dei pazienti. Anche se la doppia antiaggregazione non ha aumentato il rischio di emorragia rispetto a warfarin, il loro costo per QALY ha superato 50000\$ per tutti gli scenari.

Le analisi di sensibilità hanno confermato che un basso rischio di ictus ed emorragia era a favore della terapia con aspirina, un rischio moderato era a favore del warfarin, un rischio elevato era a favore di dabigatran 150 mg BID.

Il rapporto costo-efficacia di dabigatran è stato notevolmente influenzato dal controllo dell'INR. In un'analisi secondaria dello studio RE-LY, dabigatran 150 mg si è dimostrato molto più efficace (RR per ictus= 0,54) e più sicuro (RR per sanguinamento maggiore= 0,71) rispetto a warfarin gestito nei centri medici in cui il controllo INR era nel quartile più basso (<57,1% del range terapeutico). In tali contesti, dabigatran risulta più conveniente per tutti i pazienti con un punteggio di CHADS2 ≥ 2. Al contrario, dabigatran 150 mg non ha mostrato alcun vantaggio (RR per sanguinamento maggiore=1,16 e RR di ictus= 1,21) rispetto a warfarin quando gestito da centri medici in cui l'INR era nel quartile più alto (>72,6% del range terapeutico).

I limiti dello studio denunciati dagli stessi autori sono i seguenti: in primo luogo, l'efficacia della terapia con dabigatran era basata su un singolo trial (RE-LY) con una mediana di follow-up di 2 anni e i tassi di eventi avversi da dabigatran o warfarin possono variare ampiamente nel lungo periodo; inoltre l'età media nello studio RE-LY era 71 anni, e un'estrapolazione per pazienti ottuagenari potrebbe portare a conclusioni imprecise. In secondo luogo, in RE-LY, la somministrazione di warfarin non avveniva in regime di doppio cieco e i vantaggi relativi di dabigatran dipendevano dalla precisione con cui veniva gestita la terapia con warfarin; la percentuale di tempo in cui l'INR era nel range terapeutico nello studio RE-LY era in media di 64%, ma con ampie variazioni.

I risultati di questo studio indicano che il rapporto costo/beneficio per la terapia con dabigatran è favorevole nei pazienti con fibrillazione atriale e con da moderato ad elevato rischio di ictus e/o emorragia, a meno che il loro controllo INR durante la terapia con warfarin non sia eccellente.

Nell'editoriale di accompagnamento viene sottolineata l'importanza di una terapia preventiva per l'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale che racchiuda un'elevata efficacia e un buon profilo di sicurezza. Il warfarin rimane uno dei più potenti strumenti di prevenzione, ma nei 57 anni da quando il farmaco è stato introdotto, sia i medici che i pazienti sono diventati fin troppo coscienti delle difficoltà a stabilire prima e mantenere poi un livello terapeutico di INR a causa di malattie intercorrenti, interazioni farmacologiche e dietetiche. Come conseguenza di ciò, la terapia anticoagulante con warfarin rimane sottoutilizzata e viene sovrastimata la probabilità di complicanze emorragiche soprattutto nei pazienti più anziani. L'autore dell'editoriale sottolinea un punto di forza del lavoro in esame: la stratificazione dei pazienti in termini di rischio per determinare il regime più appropriato per i diversi gruppi e il tentativo di valutare i benefici e i rischi delle diverse strategie terapeutiche in rapporto alla situazione clinica. Un limite denunciato invece è stato l'approccio utilizzato nel calcolo del prezzo medio del farmaco, altamente impreciso, in quanto sono stati pubblicati dati sui prezzi all'ingrosso e non su quelli effettivi. Inoltre, valutare l'efficacia di un farmaco (così come per un test o una procedura) esclusivamente nelle circostanze ideali del trial clinico randomizzato è riduttivo, infatti si dovrebbe obbligatoriamente tener conto anche dei diversi contesti in cui ci si trova nella normale pratica clinica quotidiana.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato. -

**Parole chiave:** fibrillazione atriale, terapia antitrombotica, costo-efficacia.

#### **Riferimento bibliografico**

Shimoli V. et al. Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2011;123:2562-2570

Avorn J. Cost- The Relative Cost-Effectiveness of Anticoagulants. Obvious, Except for the Cost and the Effectiveness. *Circulation*. 2011; 123:2519-2521.

\* Dabigatran 75 mg e 110 mg è in commercio in Italia con indicazione: Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Dabigatran 110 mg e 150 mg ha recentemente avuto l'autorizzazione dall'EMA per il trattamento della FA. Non è ancora in commercio in Italia con questa indicazione terapeutica.

\*\* I modelli di Markov sono utilizzati quando una decisione in questo caso terapeutica coinvolge un rischio continuato nel tempo, quando la sincronizzazione degli eventi è importante e quando gli eventi importanti possono accadere più di una volta. Può quindi essere difficile stabilire degli algoritmi in situazioni cliniche come queste. I modelli di Markov partono dal presupposto che ogni paziente si trova in un numero definito di stato di salute, denominato condizione di Markov. Tutti gli eventi che accadono in quella particolare condizione spostano il paziente da una condizione ad un'altra. La nuova rappresentazione dell'albero dei cicli di Markov è utilizzata per la presentazione di eventi clinici e può essere utilizzata come simulazione di coorte.

---

### - Dispositivi medici in evidenza -

---

#### **Sistemi per Accessi Venosi Centrali totalmente impiantabili. Un'analisi di 700 casi**

A cura del Dott. Dario Botti

Gli accessi vascolari rivestono una grande importanza nel trattamento di pazienti sottoposti a chemioterapie prolungate. Lo scopo di questo studio consiste nel verificare l'efficacia e la sicurezza nella fase di impianto e l'uso, nei mesi successivi, dei Sistemi per Accessi Venosi Centrali totalmente impiantabili (TICVAP).

I cateteri impiantabili sono fabbricati in silicone, con un'estremità distale da posizionare all'abocco della vena cava superiore con l'atrio destro e un'estremità prossimale connessa ad una tasca posizionata nel tessuto sottocutaneo, di solito nella parete anteriore del torace.

Lo studio ha analizzato, retrospettivamente, le complicazioni a breve e a lungo termine dovute all'impianto e all'uso di TICVAP, analizzando 700 casi trattati in un istituto oncologico di Salonicco.

Da Gennaio 2001 a Ottobre 2010 sono stati impiantati 700 accessi in pazienti oncologici sotto chemioterapia per il trattamento di tumori solidi e del sangue. Tutti gli impianti sono stati eseguiti in sala operatoria, alla presenza di un anestesista. I cateteri utilizzati erano in silicone, con calibro 8 o 9 Fr e l'accesso o camera era in titanio e/o polisulfone/titanio provvista di un setto circolare in silicone autosigillante. Gli unici esami di laboratorio richiesti sono stati emocromo, inclusa la conta delle piastrine, e test di coagulazione del sangue. Ad ogni paziente è stato posizionato lo stesso modello di accesso venoso centrale, inserito con metodo di Seldinger nella succlavia o nella vena giugulare interna. Una conferma del corretto posizionamento del catetere è stata effettuata con radiografia a raggi X. Per prevenire la formazione di coaguli sono stati somministrati 20 ml di fisiologica e 5000 UI di eparina non frazionata dopo ogni infusione, medicazione o prelievo di sangue; il massimo intervallo trascorso tra 2 lavaggi è stato un mese.

Le complicanze sono state divise in precoci (intraoperatorie e post-impianto) e tardive (dopo la prima chemioterapia).

I criteri per la diagnosi di batteriemia correlata al dispositivo sono stati definiti in base all'aumento dieci volte maggiore in CFU di batteri per millilitro di sangue prelevato dall'accesso, rispetto a culture di sangue periferico. L'infezione batterica dispositivo-correlata si considerava curata quando l'emocultura risultava negativa al termine della terapia antibiotica e anche fino a due settimane dopo.

I criteri ulteriori per riconoscere le infezioni alla camera dell'accesso sono stati indurimento del setto, eritemi, dolorabilità al tatto tutt'intorno al sistema di accesso oltre a materiale positivo prelevato dalla tasca. Le trombosi sono state identificate tramite tecniche ad ultrasuoni e/o venografie.

Dei 700 cateteri impiantati, 126 (18%) hanno presentato complicazioni di qualche tipo. Su 262 cateteri rimossi, 216 (82,4%) avevano terminato il trattamento e 46 (17,6%) hanno avuto complicazioni non controllabili con normali pratiche cliniche. In 280 pazienti (40%) il catetere è rimasto fino al decesso, mentre 158 pazienti (22,5%) stanno ancora utilizzando l'accesso per le chemioterapie.

Le principali complicanze precoci sono state pneumotorace (2,2%), stravasi (2,2%), aritmie cardiache (2,1%), foratura dell'arteria (1,6%), flessione del filo guida (1%), attorcigliamento della guaina introduttiva (0,9%), sanguinamento (0,4%), infezione precoce della tasca (0,3%). Le complicanze tardive sono state trombosi venose profonde catetere-associate (4,7%), infezioni della tasca (4,1%), sindrome di *pinch-off*, caratterizzata dalla compressione cronica del catetere venoso centrale tra la clavicola e la prima costa, con conseguente occlusione meccanica dello stesso ed eventuale rottura ed embolizzazione di un suo frammento distale (2,5%), irritazione della pelle (0,8%), rottura del catetere (0,4%), migrazione e embolizzazione del catetere (0,3%).

Gli accessi vascolari rivestono grande importanza nel trattamento di pazienti sottoposti a chemioterapie prolungate. L'unico svantaggio dei sistemi totalmente impiantabili rispetto ai semi-impiantabili sta nel fatto che sono molto più dispendiosi rispetto ai cateteri centrali tunnellizzati, in più bisogna considerare anche tutti i costi addizionali per il monitoraggio e l'eventuale trattamento di possibili complicanze (18%).

Nonostante la percentuale di complicanze relativamente bassa, il sistema non esclude il rischio di incidenti potenzialmente pericolosi. C'è un dibattito circa il metodo di inserimento, ad accesso percutaneo o con tecnica aperta *cut-down*, considerata più economica.

La succlavia è la vena maggiormente utilizzata nell'approccio percutaneo, a causa della breve distanza tra vena cava e atrio destro e della possibilità di evitare la tunnellizzazione, così da concludere la procedura in un tempo più breve; il più delle volte questo approccio non richiede una seconda incisione alla base del collo che potrebbe svantaggiare soprattutto i pazienti cachettici. Altri specialisti preferiscono l'accesso dalla vena giugulare interna, specialmente la destra, a causa del suo corso regolare fino alla vena cava superiore che minimizza il contatto del catetere con la parete del vaso, diminuendo così i rischi di trombosi.

Le infezioni sono la complicazioni più comune dei Sistemi per Accessi Venosi Centrali e il motivo principale della loro rimozione. Infezioni catetere-correlate sono state riportate nell'11-40% dei pazienti con catetere Hickman, 0-22% dei pazienti con TICVAP e 7-22% dei pazienti con catetere Groshong. Nell'analisi effettuata dal Dipartimento di Chirurgia Toracica di Salonicco - Grecia - è stato riportata una percentuale di 4,1 d'infezione. Nella maggior parte dei casi la terapia antibiotica senza rimozione del catetere è stata la scelta migliore nel momento in cui il paziente era stabile e senza segni di sepsi. La terapia antibiotica empirica utilizzata è stata un glicopeptide, più specificatamente vancomicina o teicoplanina, a causa dell'alta incidenza d'infezione da *Staphylococcus* coagulasi-negativo.

La più importante complicazione non-infettiva è stata la trombosi venosa catetere-correlata. In letteratura l'incidenza varia da 7 a 50%. L'analisi ha osservato solamente 33 casi (4,7%). Il sospetto di trombosi venosa profonda è dovuto alla presenza di edema, dolorabilità, eritrocianosi e presenza di circolazione collaterale. È stata quindi effettuata un'anticoagulazione sistemica utilizzando eparine a basso peso molecolare (LMWH) e successivamente un anticoagulante orale (acenocumarolo) per tre mesi. Non ci sono stati casi di embolia polmonare.

Il basso tasso di complicazioni rilevato da questo studio conferma la sicurezza e la convenienza dell'inserimento e dell'utilizzo di TICVAP in quei pazienti sottoposti a regimi di chemioterapia prolungati e motiva l'aumento di utilizzo di questi dispositivi nella pratica clinica oncologica corrente.

**Parole chiave:** accessi venosi centrali, cateteri, dispositivi medici.

**Riferimento bibliografico:**

Barbetakis N et al., Totally implantable central venous access ports. Analysis of 700 cases. J Surg Oncol. 2011; 9999:1-3.

**È possibile ridurre la reazione cutanea nei pazienti con tumore al seno usando acido ialuronico durante la radioterapia? I risultati di un *trial* randomizzato di fase III**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'acido ialuronico, uno dei maggiori componenti della matrice extracellulare cutanea con proprietà a favore della riparazione delle ferite, è particolarmente indicato nel trattamento delle ferite superficiali grazie alla sua facilità d'uso e al fatto che, essendo incolore, non maschera né le ferite né gli eritemi, pertanto potrebbe rappresentare una valida alternativa alla *Calendula Officinalis* per il trattamento degli effetti avversi cutanei precoci da radioterapia.

Lo studio in oggetto, di fase III, in aperto, condotto tra aprile 2005 e ottobre 2008 presso l'*Intitut Curie* di Parigi, ha lo scopo di valutare l'efficacia dell'acido ialuronico in confronto a placebo (semplice emolliente) nel trattamento di epiteliti di grado 1 sviluppate durante radioterapia per tumore al seno.

A tal scopo, sono state incluse 200 donne di età  $\geq 18$  anni (età media 53) sottoposte a radioterapia locoregionale frazionata in modo convenzionale per tumore al seno che presentavano dermatite di grado 1 durante o dopo l'irradiazione. Tra i criteri di esclusione la concomitante somministrazione di chemioterapia, disordini cognitivi gravi e una lesione tumorale nell'area irradiata. I pazienti sono stati randomizzati a acido ialuronico crema (Ialuset®, Genevreier, France; n=99) o placebo (Topicream®, contenente urea 2% e glicerolo 9,5%, Charlieu, France; n=101) una volta al giorno, la sera.

L'*endpoint* primario è stato la valutazione clinica dell'eritema, utilizzando la scala RTOG (successo, definito come scomparsa dell'eritema 30 giorni dopo la sua insorgenza, vs fallimento, definito come interruzione della radioterapia per peggioramento dell'eritema).

*Endpoint* secondari sono stati: il dolore, valutato utilizzando la *visual analogue scale*, la colorimetria, in accordo all'*International Commission on Illumination classification*, e la qualità della vita secondo il questionario *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30*. Le valutazioni sono state effettuate ai giorni 8, 15, 28 e 30.

I due gruppi sono risultati disomogenei per colorimetria mediana dell'eritema e dolore, significativamente più elevati nel gruppo acido ialuronico, pertanto è stato impossibile effettuare un confronto diretto tra i due trattamenti su questi parametri e quindi sono state considerate solo le variazioni tra il basale e il *follow-up* a 30 giorni. Si sono verificati 23 fallimenti nel gruppo trattato con acido ialuronico e 32 in quello placebo ( $p=0,15$ ). Settantatré pazienti hanno lasciato lo studio prematuramente senza differenze significative tra i due gruppi. I due fattori di rischio indipendenti per il fallimento del trattamento sono risultati un ampio BMI (in media  $25,9 \text{ kg/m}^2$  nei pazienti che hanno riportato fallimento vs  $22,7 \text{ kg/m}^2$  in quelli che hanno riportato successo terapeutico;  $p=0,0002$ ) e le dimensioni al basale dell'epitelite (rispettivamente  $2606 \text{ mm}^2$  vs  $2369 \text{ mm}^2$ ;  $p=0,005$ ) pazienti. Nonostante non sia stata evidenziata una differenza significativa tra i due trattamenti in termini di livelli colorimetrici al *follow-up* ( $9,7$  vs  $9,6$  rispettivamente per acido ialuronico e placebo;  $p=0,54$ ), l'evoluzione colorimetrica ha dimostrato una riduzione relativa del 20% nei trattati con acido ialuronico e 13% nel gruppo placebo ( $p=0,46$ ). Al basale è stato osservato un *trend* verso una più alta incidenza di dolore al basale nel gruppo acido ialuronico che poi è scomparsa durante il trattamento. Questo stesso *trend* è stato rilevato per la qualità della vita. L'aumento del livello di dolore alla fine della radioterapia è stato più basso nei trattati con acido ialuronico ( $+7,0$  vs  $+13,5$ ;  $p=0,053$ ). Per quanto riguarda il questionario EORTC QLQ-C30 non sono state evidenziate differenze tra i due gruppi.

Gli autori, tra i limiti dello studio, discutono la disomogeneità dei gruppi di trattamento e la possibilità di aver scelto una procedura di trattamento sub-ottimale.

In conclusione lo studio dimostra una che non esiste una differenza significativa tra acido ialuronico e un semplice emolliente nel trattamento acuto della dermatite da radioterapia, sebbene sia stato osservato una minor livello di dolore e di colorimetria cutanea nei pazienti trattati con acido ialuronico. Gli autori sottolineano come manchino linee guida sul trattamento

degli effetti precoci e tardivi della radioterapia sul tessuto cutaneo e sottocutaneo, e quindi come sia necessario valutare le attuali pratiche cliniche e cercare nuove alternative terapeutiche.

**Parole chiave:** acido ialuronico, effetti avversi cutanei, radioterapia

**Riferimento bibliografico:**

Kirova YM et al., Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol.* 2011; Epub PMID: 21624699.

**Riendotelizzazione di *stent* a eluizione di zotarolimus rivestito da un polimero idrofilico rispetto a quella di *stent* a eluizione di everolimus rivestito da un fluoropolimero: studio tomografico a coerenza ottica su un sottogruppo di pazienti arruolati nello studio RESOLUTE All Comers**

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

L'impiego di *stent* medicati (DES), che rilasciano sostanze in grado di inibire la proliferazione di cellule muscolari lisce e l'iperplasia intimale, ha permesso di ridurre drasticamente il tasso di restenosi a livelli pari al 7.9-8.9%. Studi recenti hanno però dimostrato che la riendotelizzazione delle lesioni coronariche è molto più scarsa nei DES rispetto a quelli non medicati con un aumento di incidenza di trombosi. Il processo naturale di guarigione dopo impianto di *stent* medicato è risultato meno rapido di quanto ipotizzato, con produzione di una neoformazione intimale più scarsa rispetto al dispositivo non medicato e con un'inadeguata copertura delle maglie metalliche, che espone il dispositivo al potenziale rischio di trombosi *intrastent*. Di conseguenza, negli ultimi anni la ricerca si è focalizzata sulla determinazione della capacità di DES di assicurare una completa riendotelizzazione con l'impiego di tecniche invasive di *imaging* quali la tomografia a coerenza ottica (OCT) che, grazie ad una risoluzione assiale pari a 10-15  $\mu\text{m}$ , permette un'accurata valutazione della copertura delle maglie metalliche del DES da parte dell'endotelio. Anche i polimeri che ricoprono il DES e rilasciano il farmaco, giocano un ruolo importante nella modulazione del processo di cicatrizzazione della neointima dopo l'impianto dello *stent*. Il polimero BioLinx (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA) che ricopre lo *stent* RESOLUTE (Medtronic) a eluizione di zotarolimus (ZES, 160  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) è una miscela anfifilica di tre differenti polimeri che in modelli animali ha dimostrato rilasciare dalla superficie idrofila l'85% del farmaco nell'arco dei 60 giorni successivi all'impianto. Al contrario, il copolimero di fluoruro di vinilidene e di esafluoropropilene dello *stent* XIENCE V (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) a eluizione di everolimus (EES, 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) offre una superficie idrofobica che da una lato favorisce la riendotelizzazione riducendo il deposito di fibrina e la risposta infiammatoria, e dall'altro rilascia l'80% del farmaco nei primi 30 giorni dall'impianto.

Scopo dello studio è stata la determinazione del grado di riendotelizzazione dei dispositivi ZES ed EES a 13 mesi dall'impianto mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) su un sottogruppo di pazienti arruolati nello studio RESOLUTE All Comers (NCT00617084; *N Engl J Med* 2010;363:136-146).

Un sottogruppo di pazienti, arruolati nello studio di non inferiorità, multicentrico, prospettico, randomizzato, in aperto, RESOLUTE All Comers, è stato selezionato in maniera casuale e sottoposto ad angiografia coronarica quantitativa prima dell'intervento e a 13 mesi dall'impianto del DES. In questo sottogruppo dopo 13 mesi dall'impianto del DES sono stati analizzati 58 pazienti (30 ZES e 28 EES), 72 lesioni, 107 *stent* e 23197 maglie con OCT, essendo presente solo in alcuni dei centri coinvolti nello studio. Gli *endpoint* primari rilevabili mediante OCT sono stati il grado di riendotelizzazione, determinato mediante misure sul grado e spessore di copertura delle maglie dello *stent*.

Nei gruppi di trattamento ZES ed EES sono state identificate, impiegando l'OCT, rispettivamente, 887 e 654 maglie scoperte (7.4 e 5.8%,  $P=0.378$ ), 216 e 161 mal posizioni



delle maglie dello *stent* alla parete vascolare (1.8 e 1.4%, P=0.569). Lo spessore medio della copertura è risultato essere pari a 116±99 µm in pazienti con ZES e 142±113 µm in pazienti con EES (P=0.466); analogamente, non sono state riscontrate differenze significative nell'analisi di volumi e superfici, sia nei segmenti sovrapposti che non sovrapposti degli *stent*.

In conclusione, anche se il tipo di *stent* non è l'unica variabile importante per questo tipo di analisi, nel sottogruppo selezionato di pazienti del trial RESOLUTE All Comers, sottoposti a OTC a 13 mesi di *follow-up*, non sono state rilevate differenze significative tra ZES ricoperto di polimero idrofilico ed EES ricoperto da un fluoropolimero per grado di riendotelizzazione, livelli di mal posizione dello *stent* alla parete vasale o volumi e aree del lume vasale/*stent* mediante tecnica OCT a 13 mesi di *follow-up*.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato sponsorizzato da Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA e alcuni autori dichiarano di aver ricevuto un finanziamento dallo sponsor.

**Parole chiave:** tomografia a coerenza ottica, *stent* medicato, trombosi.

#### Riferimento bibliografico

Gutiérrez-Chico JL et al. Tissue coverage of a hydrophilic polymer-coated zotarolimus-eluting *stent* vs. a fluoropolymer-coated everolimus-eluting *stent* at 13-month follow-up: an optical coherence tomography substudy from the RESOLUTE All Comers trial. Eur Heart J. 2011;doi:10.1093/eurheartj/ehr182.

---

### CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott. ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Stefania Mantarro (Università di Pisa) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

---

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)  
[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)



## Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

## DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

## RICEZIONE NEWSLETTER

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