

ESISTE UNA MEDICINA DI  
PRECISIONE A BASSO COSTO?

01

UN RUOLO PER LA PREVENZIONE  
IN FLEBOLOGIA?

03

PRIMO ANNO DI EDOXABAN IN ITALIA:  
DATI DI SICUREZZA DALLA RETE  
NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

02

EFFICACIA CLINICA DI UNA NUOVA  
FORMULAZIONE A BASE DI RISO ROSSO  
FERMENTATO AD ALTA BIODISPONIBILITÀ:  
STUDIO DI CONFRONTO CON FORMULAZIONE  
STANDARD A DOSE DOPPIA

04

GESTIONE  
DELL'IPERCOLESTEROLEMIA IN MG

05

DALLA PREVENZIONE  
CARDIOVASCOLARE ALLA  
PREVENZIONE ONCOLOGICA:  
IL RUOLO DELL'ACIDO  
ACETILSALICILICO

07

06

IPERTENSIONE ARTERIOSA E GRAVIDANZA:  
IMPORTANZA DELLA MISURAZIONE DELLA  
PRESSIONE ARTERIOSA



Esiste una medicina di precisione a basso costo? <i>Claudio Borghi</i>	4
Efficacia clinica di una nuova formulazione a base di riso rosso fermentato ad alta biodisponibilità: studio di confronto con formulazione standard a dose doppia <i>Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, Marilisa Bove, Marina Giovannini, Claudio Borghi</i>	7
Un ruolo per la prevenzione in Flebologia? <i>Giovanni B. Agus</i>	12
Gestione dell'ipercolesterolemia in MG <i>Damiano Parretti</i>	15
Primo anno di edoxaban in Italia: dati di sicurezza dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza <i>Giuseppe Camporese, Paolo Simioni, Enrico Bernardi</i>	19
Ipertensione arteriosa e gravidanza: importanza della misurazione della pressione arteriosa <i>Maria Lorenza Muiesan, Anna Paini, Federico Prefumo</i>	27
Dalla prevenzione cardiovascolare alla prevenzione oncologica: il ruolo dell'acido acetilsalicilico <i>Paola Gargiulo, Stefania Paolillo, Francesca Ferrazzano, Pasquale Perrone Filardi</i>	32

**Editore**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)  
[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)  
[www.edizionisinergie.com](http://www.edizionisinergie.com)

**Direttore responsabile** Mauro Rissa

**Direttore scientifico** Claudio Borghi

**Comitato scientifico** Ettore Ambrosioni  
Vittorio Costa  
Ada Dormi  
Claudio Ferri  
Guido Grassi  
Giuseppe Mancia  
Dario Manfellotto  
Enzo Manzato  
Simone Mininni  
Maria Grazia Modena  
Maria Lorenza Muiesan  
Roberto Pontremoli  
Giuseppe Rosano  
Enrico Strocchi  
Stefano Taddei  
Bruno Trimarco  
Paolo Verdecchia  
Augusto Zaninelli

**Capo redattore**

Eugenio Roberto Cosentino

**Redazione scientifica**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

**Segreteria di redazione**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
[redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)

**Impaginazione**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

**Stampa**

Galli Thierry Stampa S.r.l.  
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

**Tiratura**

10.500 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

*Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.*

*L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.*

*Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.*

Copyright ©2018 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

# Esiste una medicina di precisione a basso costo?

Claudio Borghi

*Cattedra di Medicina Interna - Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare Università di Bologna  
Ospedale Policlinico S.Orsola - Malpighi di Bologna*

La evoluzione moderna della medicina ha indotto tutto il mondo clinico ed anche mediatico a pensare che in un futuro prossimo la tecnologia ci metterà a disposizione sistemi che permetteranno di individualizzare la terapia soprattutto farmacologica, in modo da limitare l'impatto della variabilità biologica e aumentare la efficacia dell'intervento terapeutico. Naturalmente tale visione utopica parte dal presupposto che ciascun paziente sia identificabile come il soggetto ideale per un determinato trattamento e che questa esclusività di rapporto si traduca in una massimizzazione della potenzialità dell'intervento ed in una riduzione drastica della incidenza di eventi avversi con evidente vantaggio sul piano clinico e su quello economico attraverso un abbattimento sia del numero di tentativi terapeutici falliti che delle risorse da mettere in gioco per la gestione degli eventi avversi e delle loro conseguenze più estreme.

Naturalmente il grande sistema scientifico-mediatico propone come unico strumento per raggiungere lo scopo della esclusività del trattamento, il ricorso alla genetica attraverso la identificazione di specifiche caratteristiche del soggetto derivate dallo studio del genoma e che possano condizionare i meccanismi di sensibilità farmacologica in maniera tanto prevedibile da creare una categorizzazione dei pazienti e un impiego infallibile di strategie di intervento. Tale aspetto, indubbiamente affascinante, è stato studiato in condizioni sperimentali ottenendo risultati ragguardevoli in termini di precisione dell'intervento mentre nell'uomo la sua applicazione al mondo delle malattie oncologiche ha permesso una serie di notevoli passi avanti nel rapporto efficacia/tossicità con un aumento sostanziale della prima a fronte di un evidente contenimento dell'aspetto "velenoso" dei farmaci.

Molto più complesso è invece il discorso in ambito cardiovascolare, dove l'approccio genetico ha prodotto, ad oggi, limitati risultati di ordine pratico mentre ha chiara-

mente evidenziato come l'aspetto geneticamente complesso ed ibrido di molte malattie cardiovascolari renda difficile la identificazione di un singolo bersaglio che sia indirizzabile nella logica dell'intervento in clinica. Certamente la farmacologia clinica aveva già identificato caratteristiche individuali geneticamente determinate (es. acetilatori rapidi o lenti) ed in grado di modificare il meccanismo d'azione di determinate molecole (es. modifiche sostanziali delle concentrazioni plasmatiche) o della dinamica farmaco/bersaglio (es. numero ed espressione di recettori tissutali), ma tale aspetto non poteva essere impiegato nella pratica clinica corrente in ragione della complessità delle metodologie che erano necessarie per il suo accertamento. Oggi la disponibilità di sequenziare il genoma ha reso certamente più semplice l'accesso al profilo genetico del soggetto, ma ancora non ha prodotto test che possano essere routinariamente utilizzati nella pratica clinica giornaliera.

Ed allora che cosa possiamo fare? Dobbiamo rassegnarci che si tratta di un progetto utopico, bellissimo sulla carta, ma impraticabile nei fatti? Dobbiamo continuare a trattare i nostri pazienti in maniera grossolanamente casuale confidando solo sulla diagnosi generica per la identificazione delle scelte terapeutiche e sperando che quel paziente appartenga alla schiera numerica dei pazienti sensibili? Oppure esistono metodi alternativi, di più facile fruizione, che ci posso aiutare ad attuare una scelta più motivata e quindi più precisa?

Credo che con buona ragione, anche in assenza di grandi tecnologie, noi oggi possiamo immaginare che esista una via "artigianale" alla medicina di precisione e rappresentata dalla analisi di sottogruppi degli studi clinici, che, solitamente impiegata per valutare la omogeneità della risposta ad un determinato intervento, potrebbe però trarre dagli stessi principi la propria forza per supportare una modellistica di intervento con finalità di ottimizzazione della terapia. In particolare, la analisi dei sot-

togruppi identifica quelle porzioni della popolazione in studio le quali rispondono in eccesso o in difetto rispetto alla media e con esse identificano in maniera ragionevole i pazienti nei quali una certa terapia dovrebbe essere auspicabile o evitata. La precisione dei sottogruppi comprende tutti quegli elementi che vengono solitamente valutati nella pratica clinica come la demografia, i parametri di base, la storia clinica ed i pregressi trattamenti, tutte informazioni che fanno parte della pratica clinica tradizionale, ma che, come il Brutto Anatrocolo, possono trasformarsi in cigni se utilizzati con una finalità di azione e non semplicemente classificativa. Innumerevoli evidenze del ruolo delle analisi dei sottogruppi come misura di medicina di precisione sono presenti in letteratura. Il ruolo inverso nella efficacia dell'intervento tra razza bianca e nera nello studio LIFE, la maggiore efficacia della associazione simvastatina-ezetimibe nella popolazione diabetica nello studio IMPROVE-IT (supportata da evidenze genetiche che cor-

roborano la evidenza clinica), la maggiore efficacia di rosuvastatina nei pazienti con elevati livelli di CRP (proteina C-reattiva) nello studio JUPITER, la efficacia indiscutibile dei farmaci anticoagulanti diretti nella popolazione ipertesa e molti altri potrebbero essere gli esempi significativi. Inoltre la analisi dei sottogruppi potrebbe essere resa più efficace ricostruendo la tipologia dei pazienti destinati a maggiore successo attraverso la analisi combinata dei risultati in modo da definire una sorta di paziente tipo nel quale quel trattamento potrebbe avere più successo. Il primo esempio in questo ambito è stato quello dello studio ALLHAT, pianificato per dimostrare la superiorità del diuretico clortalidone rispetto ad amlodipina e lisinopril ed invece rivelatosi solo parzialmente efficace in una specifica tipologia di pazienti rappresentata dalle donne di colore ed obese (criterio di precisione per l'impiego delle terapia diuretica). Un esempio più vicino a noi è quello dello studio SPRINT, finalizzato a dimostrare che una terapia antiipertensiva più aggressi-

### Analisi di sottogruppi dello studio SPRINT

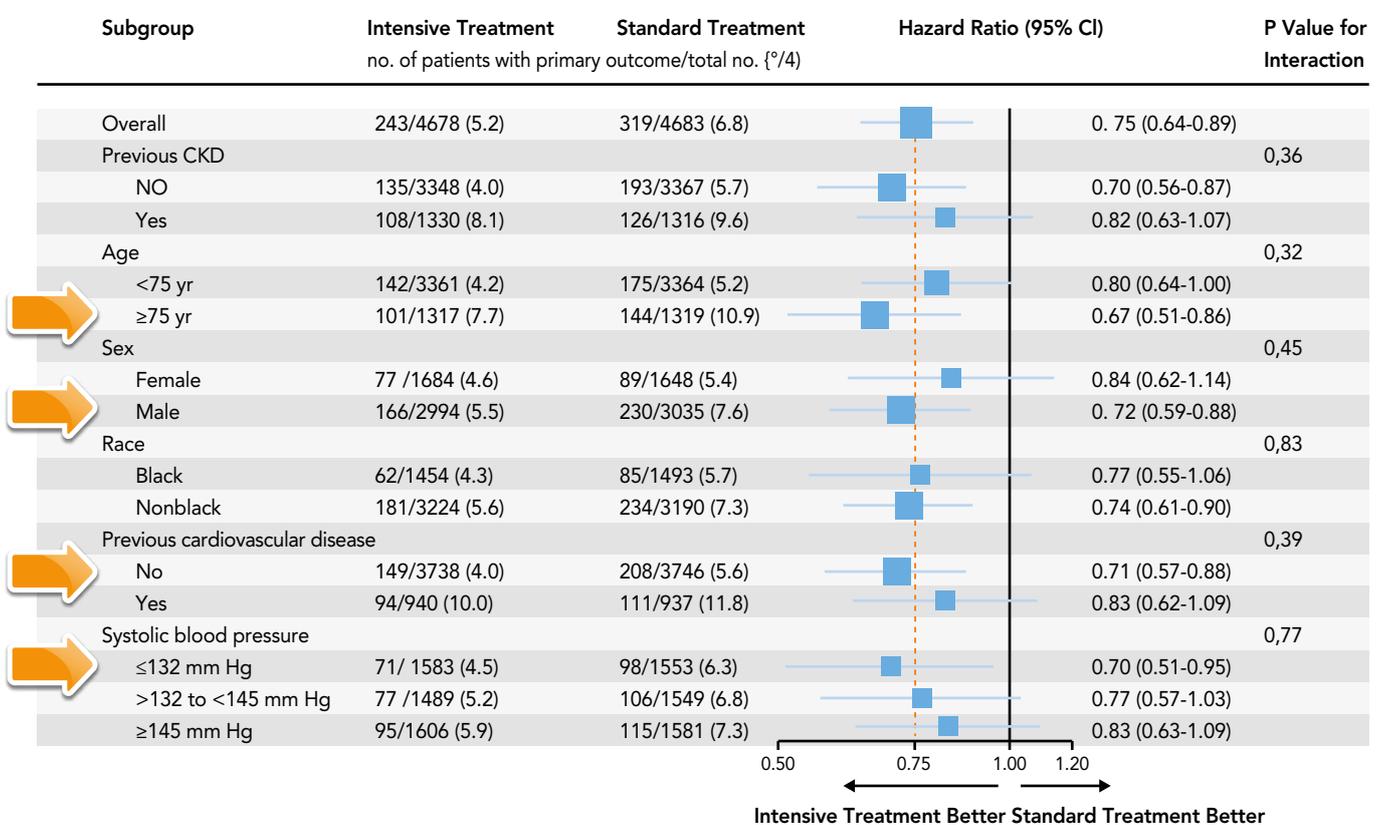


Figura 1

va in termini di target pressorio (120/80 mmHg) poteva produrre benefici evidenti in termini di prevenzione cardiovascolare. In questo caso la analisi dei sottogruppi dimostra come il beneficio del trattamento sia tutto concentrato nei pazienti maschi, di età superiore a 75 anni senza evidenza di malattie cardiovascolari pregresse ed in grado di tollerare valori pressori < 130 mmHg prima della inclusione nello studio in assenza di diabete ed ipotensione ortostatica) (Figura 1). In questa ottica appare chiaro come, senza volere stravolgere il senso profondo della biometria e della disciplina degli studi clinici randomizzati, si può concludere che lo studio dà una generica e debole indicazione per la efficacia del trattamento più aggressivo della ipertensione, ma traccia una descrizione precisa del paziente che potrebbe beneficiare di tale strategia anche in assenza di una caratterizzazione genetica, mentre riduce la probabilità che lo stesso tipo di intervento possa risultare efficace in tutti i soggetti che si allontanano da tale profilo. Chiaramente lo stesso approccio può essere proposto per molti altri dei grandi studi di intervento identificando invariabilmente una tipologia di pazienti nei quali quella strategia di intervento

possa essere più adeguata e, come tale, più "precisa". Quindi si può concludere che il progresso della Medicina passa inevitabilmente dalla ricerca di soluzioni che permettano una identificazione del rapporto ottimale tra farmaco e paziente. Su questa lunghezza d'onda sono oggi sintonizzati tutti i soggetti coinvolti nella cura dei pazienti soprattutto di quelli complessi nei quali la Babele farmacologica è sempre in agguato e crea problemi talora molto rilevanti. Tuttavia nell'attesa che la genetica ci fornisca strumenti efficaci ed a buon mercato possiamo cercare di risolvere la equazione della precisione utilizzando la enorme mole di strumenti che abbiamo a disposizione, che rappresentano il versante fenotipico della soluzione, ma che sono comunque sempre meglio della incertezza attendistica nella quale oggi, molto spesso, la terapia medica viene prescritta e caricata di attese che potrebbero essere più realizzabili.

#### Bibliografia

The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116

# Efficacia clinica di una nuova formulazione a base di riso rosso fermentato ad alta biodisponibilità: studio di confronto con formulazione standard a dose doppia

Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, Marilisa Bove, Marina Giovannini, Claudio Borghi  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

In uno studio clinico preliminare, randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli su 40 soggetti globalmente sani con colesterolemia, il gruppo trattato con riso rosso fermentato ad aumentata biodisponibilità e quello di controllo, trattato con una dose doppia della formulazione standard, hanno dimostrato una riduzione in entrambi i gruppi di colesterolemia totale, LDL, non-HDL ed apoB. La riduzione è statisticamente significativa rispetto alla baseline, ma non fra di i due gruppi. La formulazione testata di riso rosso fermentato ad aumentata biodisponibilità ha mostrato con meta dose di ottenere gli stessi risultati sulla modulazione dell'assetto lipidico ottenibili con estratti standard a dose doppia.

## Abstract

**Introduzione:** Il riso rosso fermentato è uno dei nutraceutici ipocolesterolemizzanti più studiati ed efficaci. In alcuni Paesi vi sono limitazioni quantitative al suo utilizzo, per cui non si possono usare estratti con titolazione superiore a 5 mg/die di monacolina K. L'obiettivo del nostro studio pilota è stato quello di testare efficacia e tollerabilità di un estratto di riso rosso fermentato brevettato ad aumentata biodisponibilità contenente monacolina K a 5 mg/dose rispetto ad un estratto standard di riso rosso fermentato titolato in monacolina K a 10 mg/dose.

**Metodi:** È stato condotto uno studio clinico preliminare, randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli su 40 soggetti globalmente sani con colesterolemia LDL > 115 mg/dL, non farmacologicamente trattati, non precedentemente

intolleranti a statine o a prodotti contenenti riso rosso fermentato, casualmente attribuiti ad uno dei due prodotti in studio per un trattamento di 4 settimane.

**Risultati:** Nessun paziente ha lamentato effetti collaterali durante l'assunzione di entrambi i prodotti.

La compliance è stata praticamente totale. L'accettazione globale dei prodotti è stata buona in entrambi i gruppi.

Non sono state osservate variazioni significative per quanto riguarda pressione arteriosa frequenza cardiaca, trigliceridemia, livelli di HDL-C, transaminasi e CPK. Colesterolemia totale, LDL, non-HDL ed apoB si sono ridotti in entrambi i gruppi di trattamento in modo statisticamente significativo rispetto alla baseline (per tutti,  $p < 0,05$ ), ma non fra di loro.

L'estratto di riso rosso fermentato grazie all'azione di alcuni lieviti (*Monascus purpureus*, *M. pilosus*, *M. floridanus* o *M. ruber*), è arricchito di un complesso di sostanze con importante attività ipolipemizzante, tra cui polichetidi come le monacoline.

La monacolina K, strutturalmente identica alla lovastatina, ha un meccanismo di azione ipolipemizzante dovuto all'inibizione reversibile dell'enzima 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi (enzima chiave nella sintesi endogena del colesterolo).

**Conclusione:** La formulazione testata di riso rosso fermentato ad aumentata biodisponibilità ha mostrato con metà dose di ottenere gli stessi risultati sulla modulazione dell'assetto lipidico ottenibili con estratti standard a dose doppia.

### Introduzione

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la principale causa di morte nel mondo, oltre a permanere una delle maggiori cause di disabilità nei Paesi industrializzati (1). I fattori di rischio per lo sviluppo e la complicazione delle malattie cardiovascolari si dividono in modificabili con cambiamenti dello stile di vita o con un trattamento farmacologico (ad esempio, ipertensione, fumo, diabete mellito, ipercolesterolemia) e fattori non modificabili (età, sesso maschile, genetica). Tra i fattori modificabili, concentrazioni plasmatiche elevate di colesterolo LDL sono i maggiori fattori di rischio cardiovascolare indipendenti (2).

L'ampia trialistica disponibile suggerisce che una riduzione dell'1% della colesterolemia LDL corrisponderebbe a una riduzione del rischio relativo per eventi cardiovascolari di circa l'1% (3). Quindi, una riduzione della colesterolemia LDL di ca. il 20%, compatibile con una correzione delle abitudini alimentari e la supplementazione nutrizionale con un nutraceutico efficace, avrebbe il potenziale di ridurre il rischio cardiovascolare di circa il 20%.

Il riso rosso fermentato è uno dei nutraceutici più studiati e più utilizzati in pratica clinica (4).

L'estratto di riso rosso fermentato è un nutraceutico derivato dalla fermentazione del riso (*Oryza sativa*) dovuta ad alcuni lieviti (*Monascus purpureus*, *M. pilosus*, *M. floridanus* o *M. ruber*). Durante la fermentazione, il lievito arricchisce il riso di un complesso di sostanze con importante attività ipolipemizzante, tra cui polichetidi come le monacoline. Generalmente, gli integratori derivati dal riso rosso fermentato contengono una concentrazione di monacoline superiore a 1.9% (5). A seconda delle condizioni del tipo di fermentazione e del tipo di lievito, si possono formare diversi tipi di monacoline (compactina, monacoli-

na M, L, J, X) e il sottotipo monacolina K, strutturalmente identico alla lovastatina. Il meccanismo di azione ipolipemizzante del riso rosso fermentato è dovuto all'inibizione reversibile dell'enzima 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi (enzima chiave nella sintesi endogena del colesterolo) esercitato dalle monacoline (6).

L'effetto ipolipemizzante del riso rosso fermentato è stato confermato da diverse meta-analisi di studi clinici randomizzati e in doppio cieco. La meta-analisi più recente include 20 sperimentazioni e ha portato alla conclusione che (in un tempo da 2 a 24 mesi) il riso rosso fermentato riduce la concentrazione di colesterolo LDL di 39 mg/dl rispetto al placebo, una quota non dissimile da quella delle statine di vecchia generazione (pravastatina 40 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg). Il dosaggio utilizzato variava da 4.8 a 24 mg di monacolina K con un profilo di tollerabilità globalmente sovrapponibile a quello del placebo (7).

L'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare sta valutando con attenzione la possibilità di ridurre il dosaggio massimo per dose quotidiana di monacolina impiegabile come integratore nutrizionale, col pericolo che la maggior parte dei prodotti commerciali perda notevolmente di efficacia in termini di riduzione della colesterolemia.

In questo contesto, l'obiettivo del nostro studio è stato quello di testare efficacia e tollerabilità di un estratto di riso rosso fermentato brevettato ad aumentata biodisponibilità contenente monacolina K a 5 mg/dose rispetto ad un estratto standard di riso rosso fermentato titolato in monacolina K a 10 mg/dose.

### Materiali e metodi

Questo studio clinico preliminare, randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli è stato condotto su 40 pazienti Caucasicamente globalmente sani con colesterolemia LDL > 115 mg/dL, non farmacologicamente trattati, non precedentemente intolleranti a statine o a prodotti contenenti riso rosso fermentato, con rischio cardiovascolare stimato basso secondo algoritmo SCORE, ed in grado di comprendere le finalità dello studio nonché di firmare au-

tonomamente un consenso informato. Sono stati esclusi dallo studio pazienti affetti da disturbi gastrointestinali o muscolari cronici, da insufficienza epatica o renale di grado moderato-severo, da disturbi psichiatrici o qualunque altra condizione che ne rendesse inaffidabile o incostante la partecipazione allo studio. Lo studio è stato condotto secondo le regole etiche della dichiarazione di Helsinki e tutti i volontari hanno formalmente acconsentito allo studio firmando un consenso informato ad hoc. Dopo 4 settimane di dieta di stabilizzazione, durante le quali i pazienti sono stati istruiti alla scelta di alimenti corretti, ad evitare eccessi e ad aumentare la propria attività fisica quotidiana, gli stessi soggetti sono stati randomizzati ad assumere una capsula contenente 200 mg di estratto di riso rosso fermentato brevettato ad aumentata biodisponibilità® contenente monacolina K a 5 mg/dose o una capsula indistinguibile per forma e colore contenente 200 mg di un estratto standard di riso rosso fermentato titolato in monacolina K a 10 mg/dose (entrambe fornite gratuita-

Nel gruppo trattato con riso rosso fermentato ad aumentata biodisponibilità e in quello di controllo, trattato con una dose doppia della formulazione standard, i parametri principalmente modificatisi sono stati colesterolemia totale, LDL, non-HDL ed apoB, che si sono ridotti in entrambi i gruppi di trattamento in modo statisticamente significativo rispetto alla baseline, ma non fra di loro.

mente da Pharmanutrition R&D, Milano, Italia, detentrica del brevetto del primo prodotto). Si è chiesto ai pazienti di assumere il prodotto sistematicamente dopo ora di cena (fra le 22 e le 24). I pazienti sono stati quindi sottoposti a visita clinica (con rilevazione di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e parametri antropometrici) ed esame ematochimico per la valutazione dell'assetto metabolico e relativi parametri di sicurezza (Glicemia, Colesterolo totale e HDL, trigliceridi, Colesterolo LDL e non-HDL, VLDL,

#### Variatione dei parametri di efficacia considerati nel gruppo trattato con attivo e quello trattato con placebo (\*P<0.05 Vs. baseline)

	Riso rosso fermentato ad alta biodisponibilità (5 mg Monacolina K)				Riso rosso fermentato standard (10 mg Monacolina K)			
	Baseline	Fine trattamento	Baseline	Fine trattamento	Baseline	Fine trattamento	Baseline	Fine trattamento
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Peso (kg)	73,8	17,2	73,5	16,9	73,9	17,6	73,7	16,8
Circonferenza vita (cm)	90,9	14,4	90,5	13,2	90,2	14,2	89,8	13,9
Pressione sistolica (mmHg)	120,8	15,7	120,4	15,9	122,2	15,9	121,6	14,8
Pressione diastolica (mmHg)	78,4	8,5	79,5	8,6	80,4	9,6	78,8	9,9
Frequenza cardiaca (bpm)	71,9	10,5	70,2	9,8	72,1	11,4	70,8	10,1
TC (mg/dl)	222,6	29,8	184,5	21,2	223,1	26,4	183,8	20,8
TG (mg/dl)	131,2	31,9	128,0	25,7	131,4	36,6	126,5	27,3
HDL-C (mg/dl)	50,8	8,3	51,2	7,9	49,8	7,7	51,2	8,0
non HDL-C (mg/dl)	171,8	27,4	133,6	17,8	173,3	25,7	133,9	17,1
LDL-C (mg/dl)	145,5	19,8	109,9	15,7	147,4	24,7	108,5	16,3
ApoA1 (mg/dl)	157,3	32,4	161,8	28,1	151,6	27,2	160,2	26,5
ApoB (mg/dl)	111,4	12,7	92,7	10,8	109,1	11,9	88,3	10,1
VLDL-C (mg/dl)	26,2	6,3	24,9	6,0	25,4	6,4	24,8	5,9
Glucosio (mg/dl)	90,2	10,1	91,5	9,3	89,9	9,9	88,4	10,1
AST (U/l)	21,5	4,3	22,2	3,9	23,2	4,8	22,9	4,6
ALT (U/l)	21,7	5,1	22,4	5,5	22,1	5,4	21,9	5,3
CPK (U/L)	147,6	24,2	149,9	21,8	159,1	29,4	154,5	23,7

Tabella 1

apolipoprotine B100 e AI, GOT, GPT, CPK) al basale e dopo 2 mesi di trattamento. Tutti i parametri sono stati misurati con metodica standardizzata. Sono state inoltre valutate la compliance al trattamento, l'accettabilità e la tollerabilità soggettiva. Il livello dei parametri investigati è stato confrontato nei due gruppi di trattamento rispetto alla baseline (t-test per campioni appaiati) e fra i gruppi stessi (ANOVA). Una soglia di "p" inferiore al 5% è stata scelta come cut-off per definire una differenza statisticamente significativa.

### Risultati

Le caratteristiche principali dei pazienti alla visita di randomizzazione sono riassunte in tabella 1. Nel gruppo trattato con riso rosso fermentato ad aumentata biodisponibilità sono stati arruolati 20 soggetti (M:F= 19:21, età media= 43.5±7.3 anni, BMI= 24.3±2.1 kg/m<sup>2</sup>) mentre nel gruppo di controllo altri 20 soggetti (M:F= 20:20, età media= 44.1±7.5 anni, BMI= 24.8±2.4 kg/m<sup>2</sup>) con simile distribuzione di sesso, età e Body Mass Index.

Nessun paziente ha lamentato effetti collaterali durante l'assunzione di entrambi i prodotti. La compliance è stata praticamente totale. L'accettazione globale dei prodotti è stata buona in entrambi i gruppi.

Non sono state osservate variazioni significative per quanto riguarda pressione arteriosa frequenza cardiaca, trigliceridemia, livelli di HDL-C, transaminasi e CPK.

Le variazioni dei principali parametri di efficacia è stata riassunta in tabella 1. I parametri principalmente modificatisi sono stati colesterolemia totale, LDL, non-HDL ed apoB. Tali parametri si sono ridotti in entrambi i gruppi di trattamento in modo statisticamente significativo rispetto alla baseline, ma non fra di loro.

### Discussione

Il riso rosso fermentato non riduce solo la colesterolemia in proporzione alla dose somministrata, ma anche i livelli plasmatici di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), marcatore validato di infiammazione vascolare e fattore di rischio per malattie cardiovascolari, nonché di marcatori plasmatici di rimodellamento vascolare come le metallo proteasi della matrice (MMP) 2 e 9 (8).

Il riso rosso fermentato quindi, via riduzione della colesterolemia LDL, della hsCRP e delle MMP, migliora anche la funzionalità endoteliale nell'uomo. Questo dato è stato osservato sia nel soggetto ipercolesterolemico altrimenti sano (9) in prevenzione primaria che in pazienti coronaropatici (10).

La formulazione testata di riso rosso fermentato ad aumentata biodisponibilità ha mostrato con meta dose di ottenere gli stessi risultati sulla modulazione dell'assetto lipidico ottenibili con estratti standard a dose doppia.

Considerando che minimi (1%) miglioramenti nella funzionalità endoteliale sembrano associati ad un netto miglioramento del rischio cardiovascolare (-12%) (11), questo dato è di sicuro interesse clinico. In più il riso rosso fermentato come conseguenza ultima della riduzione di fattori di rischio metabolici ed infiammatori e del miglioramento della funzionalità endoteliale, quando somministrato per un tempo sufficientemente lungo, può anche indurre un piccolo miglioramento della rigidità arteriosa (arterial stiffness) misurata in termini di riduzione della velocità dell'onda di polso (12). Ancora una volta, piccoli miglioramenti della velocità dell'onda di polso (-1 m/s) sono associati ad importanti variazioni del rischio di eventi cardiovascolari (-12%) (13).

Tuttavia tutti questi risultati sembrano mediati dalla riduzione della colesterolemia LDL, quindi l'eventuale riduzione di dose di riso rosso fermentato, eventualmente richiesta dagli enti regolatori, potrebbe ridurre significativamente la possibilità che questi effetti possano essere riprodotti da un integratore nutrizionale. In questo contesto, abbiamo condotto uno studio clinico pilota che potesse confrontare l'efficacia di 200 mg di estratto di riso rosso fermentato brevettato ad aumentata biodisponibilità® contenente monacolina K a 5 mg/dose rispetto a 200 mg di un estratto standard di riso rosso fermentato titolato in monacolina K a 10 mg/dose. Il nostro studio mostra come i prodotti risultino avere efficacia (in termini di riduzione percentuale di colesterolemia totale, LDL, non-HDL ed apoB) e tollerabilità completamente sovrapponibili. Il dato non è scontato in quanto la monacolina K ha una farmacocinetica influenzata dalla presenza di altri componenti del riso rosso fermentato (in primis le altre monacoline) e dalla variabilità della concentrazione in monacolina K – lattone acido, molto più attiva e biodisponibile, ma la cui presenza nei vari estratti può variare dal 5 al 100%. L'apertura dell'anello lattonico può poi avvenire in condizioni alcaline o per via enzimatica nell'intestino o a livello epatico via citocromo 3A4 (14, 15).

I principali limiti di questo studio esplorativo sono stati la ridotta numerosità campionaria e la breve durata del test,

per cui non è al momento dato sapere se si possa avere un adattamento all'effetto e quindi una riduzione dell'efficacia sul lungo termine. Ulteriori studi devono essere condotti su più soggetti e di durata maggiore. Tuttavia l'efficacia e sicurezza di impiego del riso rosso fermentato di per sè sono state già ampiamente dimostrate in numerosi studi di durata maggiore ed adeguatamente potenti.

In conclusione, la formulazione testata di riso rosso fermentato ad aumentata biodisponibilità ha mostrato con metà dose di ottenere gli stessi risultati sulla modulazione dell'assetto lipidico ottenibili con estratti standard a dose doppia. Questo risultato può avere importanti implicazioni per compensare eventuali limitazioni quantitative imposte dagli enti regolatori sul massimo dosaggio quotidiano di monacolina K impiegabile come integratore dietetico. L'importanza è tanto maggiore quanto più le principali linee guida settoriali (2) e documenti di consensus internazionali suggeriscono l'impiego di riso rosso fermentato per la gestione dei pazienti moderatamente ipercolesterolemici a basso rischio cardiovascolare aggiuntivo e/o statino-intolleranti (16, 17).

## Bibliografia

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37:2999-3058
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
4. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A, Mikhailidis DP, Cicero AF, Rysz J, Banach M. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition* 2016;32:1179-92.
5. Ma J, Li Y, Ye Q, Li J, et al. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agric Food Chem*. 2000;48:5220-5.
6. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med* 2010;170:1722-7.
7. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, et al. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;240:415-23.
8. Cicero AF, Derosa G, Parini A, Maffioli P, D'Addato S, Reggi A, Giovannini M, Borghi C. Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res* 2013;33:622-8.
9. Cicero AF, Morbini M, Parini A, Urso R, Rosticci M, Grandi E, Borghi C. Effect of red yeast rice combined with antioxidants on lipid pattern, hs-CRP level, and endothelial function in moderately hypercholesterolemic subjects. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:281-6.
10. Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation* 2004;110:915-20.
11. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, et al. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2015;4: e002270.
12. Cicero AF, Morbini M, Rosticci M, D'Addato S, Grandi E, Borghi C. Middle-Term Dietary Supplementation with Red Yeast Rice Plus Coenzyme Q10 Improves Lipid Pattern, Endothelial Reactivity and Arterial Stiffness in Moderately Hypercholesterolemic Subjects. *Ann Nutr Metab* 2016;68:213-9.
13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Prinzios D, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2012;60:556-62.
14. Wang RW, Kari PH, Lu AY, et al. Biotransformation of lovastatin. IV. Identification of cytochrome P450 3A proteins as the major enzymes responsible for the oxidative metabolism of lovastatin in rat and human liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1991;290:355-61.
15. Li YG, Zhang F, Wang ZT, Hu ZB. Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2004;35:1101-12.
16. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AF, Atanasov AG, Bajraktari G, Bruckert E, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, von Haehling S, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Mancini GBJ, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Moriarty PM, Muntner P, Nikolic D, Panagiotakos DB, Paragh G, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Rosano GMC, Rosenson RS, Rysz J, Sahebkar A, Serban MC, Vinereanu D, Vrablík M, Watts GF, Wong ND, Rizzo M; International Lipid Expert Panel (ILEP). The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(1):96-118. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.040.
17. Cicero AF, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Graham IM, Katsiki N, Langlois M, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Z, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablík M, Wong ND, Banach M. on behalf of the International Lipid Expert Panel (ILEP). SLIPID-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017; 75(9):731-767.

# Un ruolo per la prevenzione in Flebologia?

Giovanni B. Agus  
Presidente d'Onore del Collegio Italiano di Flebologia

Da oltre 50 anni la Flebologia è dotata di un corpus dottrinario proprio e da una autorevole Società Internazionale, la Union Internationale de Phlébologie-UIP (nata nel 1959 grazie a Francia, Italia, Benelux e Germania) e rappresenta oggi un caposaldo nella prevenzione e cura delle malattie venose e linfatiche.

La Flebologia, considerata branca minore della medicina per lungo tempo, ma, al contrario, da oltre 50 anni ben rappresentata da un corpus dottrinario proprio e da una autorevole Società Internazionale, la *Union Internationale de Phlébologie-UIP* (nata nel 1959 grazie a Francia, Italia, Benelux e Germania), rappresenta oggi un caposaldo nella prevenzione e cura delle malattie venose e linfatiche (meglio sarebbe infatti la definizione di flebolinfologia). La prevenzione della mortalità da tromboembolismo venoso (TEV) ne rappresenta la punta di diamante, seppure condivisibile in pratica con tutte le specialità mediche, non essendone alcuna indenne.

Il medico di medicina generale (MMG) dovrebbe essere il primo a preoccuparsene, anche se sono altri settori che sinora si sono maggiormente attivati in tal senso, per l'epidemiologia del TEV sin qui nota come appannaggio di ortopedia, chirurgia generale, ginecologia e, ovviamente, di chirurghi vascolari e angiologi, nonché esperti della coagulazione. Vorremmo tuttavia indicare in questa breve nota, come il campo delle flebopatie croniche non sia del tutto trascurabile, come talvolta accade pensare a chi lo consideri unicamente interessare patologie benigne o finanche a priorità estetica.

Così non è. Rimuovere o prevenire le conseguenze della malattia venosa cronica (MVC) è ben più che togliere un bel pò di segni di invecchiamento con la rimozione di varici, edemi, celluliti e teleangectasie. Questi sono infatti obiettivi alla sua portata. La flebologia è da lungo tempo non più capitolo di patologia chirurgica e basterebbe

l'analisi dei trattamenti degli ultimi 10-15 anni, in Italia, a dimostrare come il numero di operazioni chirurgiche sia più che dimezzato. E ciò nonostante l'epidemiologia dei Paesi occidentali consideri la MVC presente in percentuali vicine alla metà della popolazione e la MVC sia in ogni caso fonte di rischio TEV e soprattutto ricomprenda la sindrome post-trombotica. La flebologia mostra così, nei fatti, la sua importanza per un vastissimo numero di persone. I criteri per la sua prevenzione sono da tempo stabiliti, a partire da una prevenzione che privilegi un'azione sui fattori fisiologici. È ormai acquisizione della medicina moderna dedicare adeguati sforzi al mutamento degli stili di vita che mantengano in salute la persona.

In flebologia e linfologia, questi devono essere coerenti con la salute del ritorno veno-linfatico, con particolare attenzione sia alla correzione delle forze centrifughe (fattori di rischio derivanti dalla fisiopatologia e dall'epidemiologia), sia nel favorire le forze centripete (effetti della fisiologia). Pertanto, nell'approccio alla MVC ed alla stasi linfatica, alla prevenzione secondaria basata su impiego di efficaci farmaci flebotropi e di compressione elastica mediante calze di modello il più possibile personalizzato (la chirurgia in senso preventivo va applicata solo selettivamente), dovrà prima essere considerata la prevenzione cosiddetta "primordiale", atta ad implementare il ritorno venoso e linfatico, vera prevenzione primaria efficace nel contrastare i fattori di rischio da stasi (Figura 1).

Tre novità recenti richiamano ogni medico ad un più attento affronto della MVC, e portano ancor più alla ribalta

questa branca della medicina che per tanto tempo è stata misconosciuta o sottovalutata per sé. La prima consiste nel riconoscimento, nell'ottobre 2017, in una qualche forma ufficiale in ambito europeo della flebologia come branca medica europea autonoma da parte della UEMS (*Union Européenne des Médecins Spécialistes*), essendo stati approvati gli ETR (*European Training Requirement in Phlebology*) proposti dal *Multidisciplinary Joint Committee on Phlebology* e dall'*European Board of Phlebology*. Insegnare e formare in modalità omogenee ed evidence based conferisce maggior consistenza alla materia stessa. La seconda ha caratterizzato l'inizio del 2018. Il *XVIII UIP World Congress of Phlebology* ha riunito più di 1.200 delegati da ogni parte del mondo, provenienti da 67 Paesi, in Australia a Melbourne tra il 4 e l'8 febbraio, offrendo un totale di ben 574 presentazioni scientifiche. Come già per la creazione dell'insegnamento della fle-

Tre sono le novità in tema di MVC:

- il riconoscimento, nell'ottobre 2017, della flebologia come branca medica europea autonoma da parte della UEMS (*Union Européenne des Médecins Spécialistes*)
- la solida e qualificata partecipazione italiana al XVIII UIP World Congress of Phlebology (Melbourne, 4-8 febbraio 2018)
- l'elaborazione, da parte di un gruppo di esperti italiani, di un documento di consenso sulla Best Medical Therapy della MVC, all'insegna delle indicazioni metodologiche di Galileo Galilei per cui "il dialogo è sempre più importante del consenso"

bologia in Europa, anche il congresso dell'Unione Internazionale di Flebologia ha visto una solida e qualificata partecipazione italiana, a partire dal Collegio Italiano di Flebologia, ma altresì con la presenza di tutte le differenti anime della flebologia italiana distinte in più società. Diversi dunque i motivi di orgoglio. Dalla partecipazione attiva alla sessione in aula plenaria al "*Forum of the Founders*" - ricordiamo ancora come l'Italia sia tra i fondatori -, alla presentazione di novità e messe a punto di esperti relatori italiani che hanno spaziato dai trattamenti farmacologici della MVC e dello stesso TEV, alle nuove tecniche endovascolari, sia chimiche come la scleroterapia ormai definitivamente aggiornatasi sulla forma in schiuma grazie oltretutto a contributi proprio italiani, a partire da Lorenzo Tessari in prima linea sin dal suo sorgere, sia fisiche termiche come il laser endovenoso (EVL) o la radiofrequenza (RFA). Non senza dimenticare i notevoli avanzamenti concettuali ed operativi in tema di insufficienza venosa profonda, che vedono altro italiano, Oscar Maletti, primeggiare.

La terza novità è in corso nel nostro Paese. Seguendo quelli che da circa un decennio sono i caposaldi della *best medical practice*, un numero limitato ma di alta qualità di esperti clinici italiani, tutti presidenti o *past-president* di tutte le Società Scientifiche italiane attive nel campo della flebologia, hanno elaborato un documento di consenso sulla *Best Medical Therapy* della MVC, all'insegna delle indicazioni metodologiche di Galileo Galilei per cui «il dialogo è sempre più importante del consenso», conservando dunque le particolari differenziazioni delle Società Scientifiche di appartenenza di ciascuno. Di rilievo è ricordare come la più recente legislazione

### Possibile interazione di fattori costituzionali, culturali e fisiologici nell'eziologia dell'MCV

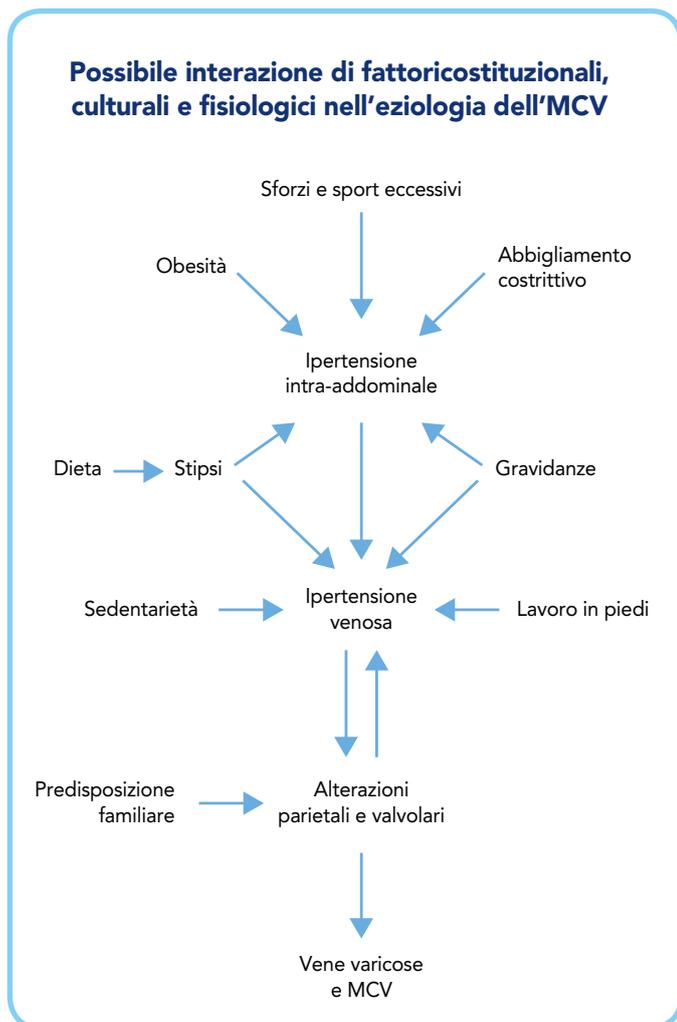


Figura 1

(Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale) sostenga che “in mancanza delle raccomandazioni fornite dalle linee guida gli esercenti le professioni sanitarie si attingono alle buone pratiche clinico-assistenziali”. Infatti, “le LG non sono percorsi a prova d’errore e non sostituiscono il giudizio clinico del medico che deve valutare concretamente le variabili individuali del caso” (come la Cassazione Penale sentenziò già nel 2011). Interessante riscontro per questa rivista **PCR** come il Documento *Best Medical Therapy* della MVC sia stato pubblicato quale Supplemento della stessa.

In sintesi, proprio la prevenzione rappresenta il primo passo della *best medical practice*, precedendo la terapia, e il Documento di consenso si apre col capitolo “Il medico di medicina generale e la flebolinfologia: cosa sapere e cosa fare”, seguito da “*Counselling*”, e da “Appropriatezza diagnostica della malattia venosa cronica”, tutti aspetti che vedono in prima linea non solo gli specialisti, esperti terapeuti, ma ogni medico teso alla prevenzione ed al benessere dei propri pazienti.

La prevenzione della MVC rappresenta il primo passo della *best medical practice*, e coinvolge non solo gli specialisti, esperti terapeuti, ma ogni medico teso alla prevenzione ed al benessere dei propri pazienti.

#### Bibliografia

1. Rabe E et Al. UIP Manual. Monaco 2009. Rabe Medical Publishing, Bonn 2009.
2. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis S, Gasbarro V. Linee Guida Collegio Italiano di Flebologia Revisione 2013. Acta Phlebol 2013; 14, Suppl. 1 al n. 2: 1-169.
3. Ebner H, Stillo F, Lanza G, Mangialardi N, Agus GB et Al. Linee Guida Flebo-Linfologiche della Società Italiana di Flebologia e della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare. Min Cardioangiol 2016; 64, Suppl. 2 al n. 4: 1-80.
4. Agus GB. La prevenzione. In Mancini S Ed, Trattato di Flebologia e Linfologia. UTET, Torino 2001, vol. 1, pag. 313-324.
5. Allaert FA, Vin F, Cazaubon M, Reveillaud O, Ionescu L. Première prise en charge d’une maladie veineuse en médecine générale (Étude PRIVILEGE). Phlébologie 2007; 60: 29-34.
6. AA.VV. La best medical therapy per la malattia venosa cronica. Documento di consenso extra-societario. Sinergie Ed Scientifiche, Milano 2018.



Figura 2

# Gestione dell'ipercolesterolemia in MG

Damiano Parretti  
Responsabile Nazionale SIMG Area Cronicità e Progetti di Area CV

Le malattie cardiovascolari rappresentano la causa principale di morte nei Paesi occidentali, sono frequente causa di disabilità in esito ad eventi non fatali e incidono notevolmente sui costi del sistema sanitario.

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano ancora oggi la causa principale di morte nei Paesi occidentali, sono frequente causa di disabilità in esito ad eventi non fatali, e incidono notevolmente sui costi del sistema sanitario.

È quindi importante agire in modo strutturato sulla prevenzione, sia nei riguardi delle persone sane che nei riguardi di coloro che presentano danni d'organo o patologia conclamata. In questa ottica la buona gestione del rischio CV deve essere una delle attività centrali del medico di medicina generale.

## I percorsi di prevenzione

Se in prevenzione CV secondaria si deve mirare a un controllo massimale di tutti i singoli fattori di rischio, con adeguate terapie farmacologiche affiancate da idonei stili di vita, in prevenzione primaria gli interventi devono essere modulati in base alla probabilità di un soggetto di sviluppare nel tempo un evento CV e pertanto in base al "rischio CV globale". Partendo dal presupposto che eventi CV hanno una genesi multifattoriale e che la presenza contemporanea di più fattori di rischio genera un effetto moltiplicativo, è utile stratificare il rischio CV globale per poter stabilire quale intervento attuare e con quale intensità. È ciò che ci consentono di fare le carte del rischio. Queste prendono in considerazione alcune variabili non modificabili, come sesso ed età, e la presenza di determinate condizioni (modificabili) come l'abitudine al fumo e i valori di colesterolemia e di pressione arteriosa sistolica.

Nella figura 1 sono riportate le principali carte del rischio di riferimento (Framingham, SCORE System e Progetto Cuore dell'ISS).

Tra i diversi fattori di rischio modificabili, l'ipercolesterolemia presenta, come noto, una notevole predittività per eventi e deve essere adeguatamente trattata, avendo cura di raggiungere per ogni paziente il target desiderabile in relazione al suo livello di rischio CV: LDL colesterolo  $\leq 115$  mg/dl in presenza di rischio lieve o moderato, LDL colesterolo  $\leq 100$  mg/dl in presenza di rischio elevato, LDL colesterolo  $\leq 70$  mg/dl in presenza rischio molto elevato (1).

## Criticità gestionali nel trattamento dell'ipercolesterolemia

I dati disponibili sul controllo di questo fattore di rischio CV, in riferimento al raggiungimento dei target desiderati, sono insoddisfacenti, e nel setting della medicina generale devono essere analizzati i motivi di questa criticità, in quanto i medici di medicina generale sono notevolmente coinvolti nella gestione di questa condizione.

Le carte del rischio consentono di stratificare il rischio CV globale prendendo in considerazione alcune variabili non modificabili, come sesso ed età, e la presenza di determinate condizioni (modificabili) come l'abitudine al fumo e i valori di colesterolemia e di pressione arteriosa sistolica.

Tra le criticità più rilevanti sono senza dubbio da considerare l'inerzia terapeutica, la scarsa aderenza e continuità nel trattamento, la frequente sottostima del rischio CV.

**Inerzia.** L'appropriatezza terapeutica non deve limitarsi alla scelta del farmaco e dei farmaci ma deve mirare al raggiungimento dei target raccomandati. Spesso questo obiettivo non viene perseguito per una serie di motivi che sono stati riportati nelle linee guida per il management dell'ipertensione arteriosa 2013 (2), che possono essere traslati anche per il trattamento dell'ipercolesterolemia: dubbi sul rischio rappresentato da livelli elevati di pressione arteriosa o di colesterolemia, paura di effetti collaterali, scetticismo nei riguardi delle linee guida, percezione delle raccomandazioni come irrealistiche quando applicate nell'ambiente in cui il medico opera.

**Scarsa aderenza.** La bassa aderenza ai trattamenti è la più importante causa di cattivo controllo dei fattori di

Tra le criticità più rilevanti nel trattamento dell'ipercolesterolemia sono senza dubbio da considerare l'inerzia terapeutica, la scarsa aderenza e continuità nel trattamento, e la frequente sottostima del rischio CV.

rischio CV perché coinvolge un largo numero di pazienti, e la sua correlazione con una maggior incidenza di eventi è documentata da molti dati di letteratura (3,4). Il rapporto OSMED 2015 (5) mostra come per la prevenzione CV i dati di aderenza siano sconfortanti. Solo il 58,8% dei soggetti in terapia con antiipertensivi e il 47,4% (dato ancora peggiore) dei soggetti in terapia con ipolipemizzanti sono aderenti ai trattamenti (vedi figura 2).

**Sottostima del rischio CV.** Tutte le principali carte del

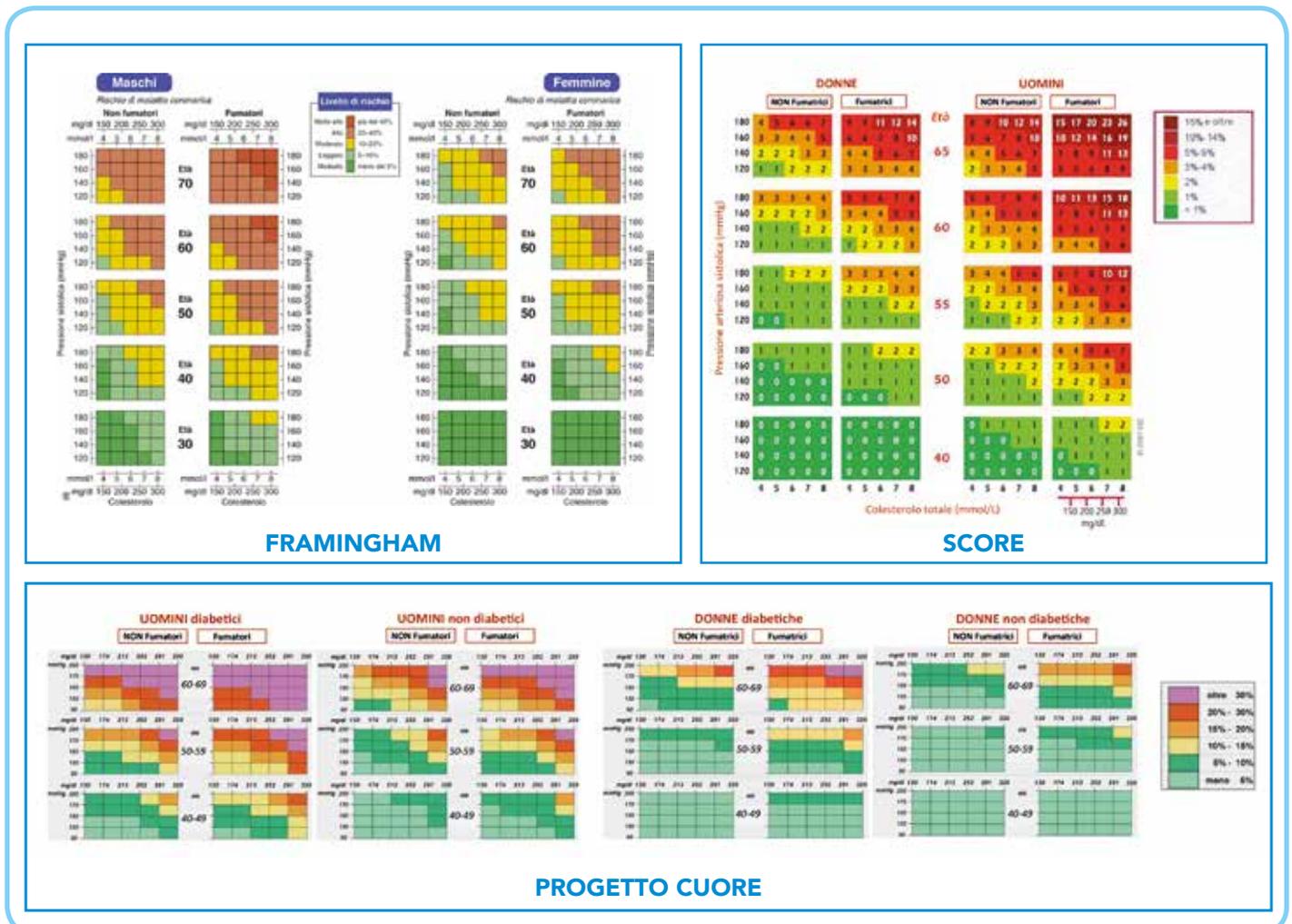


Figura 1

rischio CV sono costruite su poche variabili. Questa caratteristica da un lato ne favorisce un utilizzo su larga scala, tanto che sono da considerare uno strumento applicabile a tutta la popolazione senza precedenti eventi CV e compresa tra fasce di età predeterminate; dall'altro però questo strumento presenta alcuni limiti di precisione, perché esclude altri fattori di rischio e soprattutto l'eventuale presenza di danni d'organo asintomatici, che come sappiamo stratificano il rischio assoluto a livelli superiori a quello spesso rilevato dalle carte. Una stratificazione quindi che si limiti ad un'osservazione superficiale dei pazienti o al solo utilizzo delle carte/algoritmi di rischio può essere fallace. Per questo motivo, per poter valutare in modo adeguato il rischio individuale devono essere considerati altri fattori di rischio che abbiano evidenze di predittività di eventi quali la familiarità per malattie CV insorte in età precoce, l'obesità, il diabete (considerato nelle carte del rischio del Progetto Cuore ma non nelle carte del rischio europee SCORE System), i livelli plasmatici di trigliceridi e di acido urico, ed altri. Occorre in aggiunta conoscere l'eventuale presenza di danni d'organo quali una microalbuminuria positiva, o la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra o di placche aterosclerotiche: queste condizioni stratificano il paziente ad un livello di rischio CV elevato indipendentemente dalla valutazione

Per poter valutare in modo adeguato il rischio individuale devono essere considerati anche altri fattori di rischio che abbiano evidenze di predittività di eventi quali la familiarità per malattie CV insorte in età precoce, l'obesità, il diabete, i livelli plasmatici di trigliceridi e di acido urico, etc.

ottenuta con le carte del rischio, con la necessità di un trattamento tarato sul livello di rischio effettivo. La giusta collocazione in appropriate fasce di rischio permette quindi di individuare in modo affidabile i diversi target di LDL colesterolo che devono essere raggiunti di caso in caso.

### Problemi aperti

Questi sono principalmente di carattere clinico e di management. I medici di medicina generale seguono mediamente una notevole quantità di pazienti cronici che presentano complessità gestionali per le comorbidità di cui sono portatori e per le politerapie a cui sono sottoposti. Il ruolo del medico di medicina generale è centrale per questo inquadramento del paziente nella sua globalità e nelle sue peculiarità. Questo comporta la necessità di un monitoraggio clinico di tutte le patologie presenti, di scelta e di gestione dei trattamenti farmacologici, con particolare riguardo alla loro efficacia ma anche alle reazioni avverse, alle interferenze tra farmaci e all'aderenza terapeutica. Devono essere identificati di volta in volta gli obiettivi da raggiungere in considerazione delle molteplici variabili cliniche, anagrafiche, socio-culturali, motivazionali che ogni soggetto presenta, affiancando ad un doveroso riferimento all'EBM interventi mirati e centrati sul paziente, anche in relazione ai farmaci da usare ed ai target da raggiungere.

### La scelta del trattamento

Focalizzando l'attenzione sull'ipercolesterolemia, quando dobbiamo decidere il trattamento di un paziente con questa condizione, dobbiamo porci alcune domande:

- Quali sono le condizioni cliniche del paziente?
- Qual è il rischio cardiovascolare assoluto del paziente?
- Qual è il suo target di colesterolo-LDL?
- Con quali farmaci può essere raggiunto?

Alla luce di questi quesiti, occorre conoscere prima di tutto la storia clinica personale e familiare, avere i dati di sesso, età, peso, BMI, abitudine al fumo, pressione arteriosa;

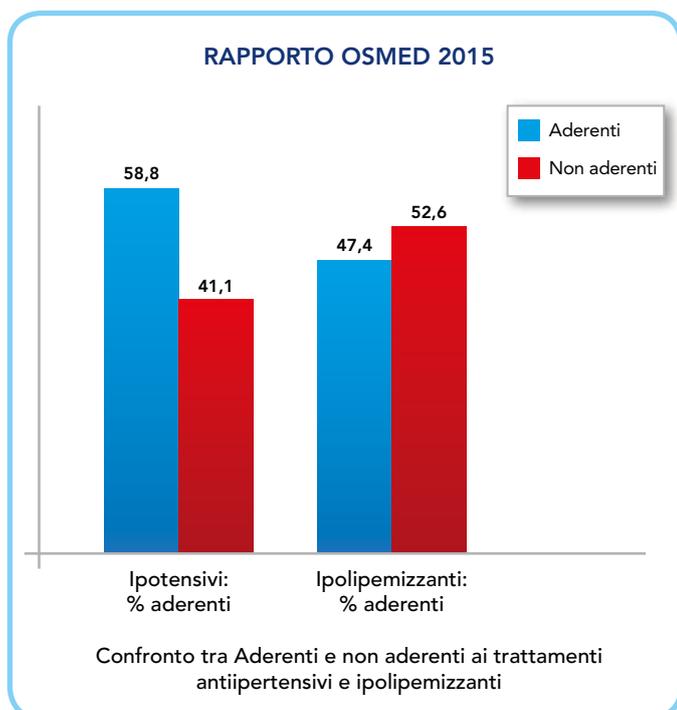


Figura 2

L'evoluzione dell'assistenza territoriale verso forme associative complesse, AFT, UCCP, Case della salute, deve favorire modalità di approccio proattivo dei problemi clinici e della prevenzione.

occorre avere i dati di glicemia, colesterolemia frazionata e trigliceridemia, creatininemia con il calcolo della clearance della creatinina; occorre valutare eventualmente la presenza di danni d'organo, tipo microalbuminuria, ipertrofia ventricolare sx, presenza di placche ateromasiche. A questo punto deve essere individuata la presenza di una o più di queste condizioni:

- 1) prevenzione cardiovascolare secondaria;
- 2) diabete mellito;
- 3) insufficienza renale cronica stadio III o IV (FG < 60 ml/min);
- 4) dislipidemia familiare;
- 5) prevenzione cardiovascolare primaria con rischio cardiovascolare globale moderato o elevato (risk score > 1 e < 4 secondo le carte del rischio europee).

Se il paziente presenta contemporaneamente più di una delle precedenti condizioni, va assegnato per il trattamento a quella a maggiore rischio cardiovascolare globale.

### Realtà e prospettive

L'evoluzione dell'assistenza territoriale verso forme associative complesse, AFT, UCCP, Case della salute (che si sta delineando seppur con differenze regionali ancora molto marcate), deve favorire modalità di approccio proattivo dei problemi clinici e della prevenzione. Tra questi la gestione del rischio CV nella popolazione assistita rappresenta certamente una priorità, per il favorevole rapporto costo-beneficio e per i positivi esiti in salute che può produrre.

### Bibliografia

1. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Verschuren VMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* (2016) 37, 2999-3058.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Ma-

nolis AJ, Nilsson PM, Ruilope RM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad. 2013 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal* (2013) 34, 2159-2219.

3. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Imbordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1598-605

4. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Della-Morte D, Parretti D, Cricelli I, Medea G, Sbraccia P, Lauro D, Cricelli C, Lapi F. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:36-41

5. [www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italiarapporto-osmed-2015](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italiarapporto-osmed-2015)

# Primo anno di Edoxaban in Italia: dati di sicurezza dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Giuseppe Camporese<sup>1</sup>, Paolo Simioni<sup>2</sup>, Enrico Bernardi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> UOC di Angiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

<sup>2</sup> UOSD Malattie Trombotiche ed Emorragiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

<sup>3</sup> Dipartimento di Emergenza, Ospedale di Conegliano (TV)

Edoxaban è un inibitore diretto del fattore X attivato. È indicato nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, e nel trattamento e prevenzione delle recidive di tromboembolismo venoso. La dose raccomandata è di 60 mg al giorno in monosomministrazione, con riduzione a 30 mg nei pazienti con uno o più tra i seguenti fattori: peso  $\leq 60$  kg, ClCr 15-50 ml/min e utilizzo concomitante di ketoconazolo, eritromicina, ciclosporina e dronedarone.

## Introduzione e considerazioni generali

Edoxaban è un inibitore diretto del fattore X attivato sviluppato da Daiichi Sankyo Pharmaceutical (Tokyo, Japan) che è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'European Medicines Agency (EMA) nel 2015. Le indicazioni registrate sono: la prevenzione dell'ictus ischemico e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV), la terapia della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) dopo almeno 5 giorni di terapia parenterale con eparina a basso peso molecolare (EBPM) o fondaparinux (FPX) e prevenzione delle ricorrenze (1).

Similmente agli altri anticoagulanti orali diretti (DOACs), edoxaban viene somministrato a dose fissa, non richiede monitoraggio di laboratorio (routinario), e presenta un numero sensibilmente ridotto di interazioni farmacologiche e alimentari rispetto agli antagonisti della vitamina K (1). Il farmaco è disponibile per uso terapeutico nella formulazione in compresse da 30 mg e 60 mg. Il picco di concentrazione si verifica 1-2 ore dopo la somministrazione, l'emivita del farmaco è di circa 10-14 ore, e la concentrazione plasmatica minima viene raggiunta dopo circa 24 ore (1). Edoxaban ha una biodisponibilità del 60%

circa dopo somministrazione orale, solo minimamente influenzata dall'assunzione di cibo. Il farmaco è metabolizzato tramite il sistema della glicoproteina-p, per cui è soggetto a potenziali interazioni con farmaci che lo inibiscono o che lo inducono, mentre invece non presenta significative interazioni se somministrato contemporaneamente a farmaci che vengono metabolizzati tramite il citocromo P450 (il sistema CYP 450 contribuisce con meno del 4%). L'escrezione avviene per il 50% per via renale, e in pari quota per via epato-intestinale. Dato il tipo di metabolismo, il trattamento con edoxaban richiede una cautela in caso di pazienti con epatopatia cronica classificata come Child-Pugh B (moderata) e non è raccomandato in caso di epatopatia cronica classificata come Child-Pugh C (severa). Similmente, dai dati raccolti dai trials clinici di fase II e III, edoxaban non è raccomandato (come d'altronde tutti gli altri DOACs) nei pazienti con insufficienza renale terminale (ClCr < 15 ml/min) (1).

Edoxaban non presenta significative interazioni se somministrato contemporaneamente a farmaci che vengono metabolizzati tramite il citocromo P450.

Sia nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 che nello studio HOKUSAI VTE edoxaban ha dimostrato non inferiorità rispetto a warfarin nell'end point primario di efficacia, e superiorità nell'end point primario di sicurezza.

In generale, la dose raccomandata è 60 mg al giorno, mentre il dosaggio a 30 mg al dì deve essere impiegato nei soggetti con peso  $\leq$  60 Kg o con clearance della creatinina  $<$  50 mL/min, sia che queste condizioni siano presenti al momento della prima somministrazione, sia che si verifichino durante il trattamento. L'utilizzo di 30 mg al dì è parimenti obbligatorio in caso di contemporanea assunzione di inibitori della glicoproteina-p (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, chetoconazolo) (1).

In caso di normalizzazione del peso e della funzione renale, o in caso di sospensione della terapia con inibitori della glicoproteina-p, è previsto che il paziente ritorni al regime terapeutico raccomandato, ovvero 60 mg al dì.(1)

#### **Prevenzione dell'ictus e delle embolie arteriose sistemiche nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)**

Edoxaban è stato preliminarmente valutato in studi di fase I su volontari sani, nei quali sono state impiegate dosi singole (variabili tra 10 e 150 mg) e dosi multiple di farmaco (90 mg e 150 mg/die o 60 mg bid), evidenziando una buona tollerabilità generale della molecola, l'assenza di eventi avversi dose-correlati clinicamente significativi, e modificazioni in-vivo dei parametri coagulativi del tutto sovrapponibili a quelle registrate ex-vivo (2).

Successivamente edoxaban è stato sperimentato in trials clinici randomizzati dose-finding di fase II, per la prevenzione dell'ictus ischemico e del tromboembolismo arterioso sistemico in pazienti con FANV. I risultati dei trials, insieme a quelli derivanti da una pooled-analysis degli studi di fase I e fase II, hanno consentito di individuare come più efficaci e sicure le dosi di 30 mg e 60 mg, che sono state quindi utilizzate nel successivo trial clinico registrativo di fase III, l'ENGAGE AF-TIMI 48 (3,4).

L'ENGAGE AF-TIMI 48 è uno studio di non-inferiorità, in doppio-cieco, double-dummy, a tre braccia, in cui 21.105 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare cronica (almeno 12 mesi), e con punteggio del CHADS<sub>2</sub> score  $\geq$  2 sono stati randomizzati a ricevere 30 mg o 60 mg di edoxaban, o warfarin a dosaggio aggiustato, per ottenere un INR compreso tra 2 e 3. Il punteggio CHADS<sub>2</sub>

medio in ciascun braccio era di 2,8, individuando quindi una popolazione a rischio moderato-severo di sviluppo dell'end-point composito primario di efficacia, costituito da ictus o eventi embolici sistemici. Nell'analisi di efficacia "on-treatment", dopo un follow-up medio di 2,8 anni, l'end-point composito primario di efficacia annualizzato si è manifestato nell'1.18% per anno nel gruppo randomizzato ad edoxaban 60, con riduzione a 30 mg/die in caso di insufficienza renale, basso peso o interazione di potenti inibitori della glicoproteina p (HR 0.79, 97.5% CI: 0.63-0.99; P  $<$ 0.001 per la non-inferiorità; P=0.02 per la superiorità), rispetto all'1.5% per anno nel gruppo di pazienti randomizzati a warfarin, nonostante un buon controllo dell'anticoagulazione, testimoniato da un tempo medio di permanenza nell'ambito del range di corretta anticoagulazione (TTR) pari al 68.4% (56.5-77.4%) (5).

L'analisi di efficacia "intention-to-treat" non ha invece evidenziato differenze statisticamente significative in favore di edoxaban rispetto a warfarin, pur evidenziando un trend di superiorità (P=0.08) per il dosaggio di 60/30 mg. Per quanto concerne la sicurezza, l'end-point primario era rappresentato dall'incidenza annualizzata di sanguinamenti maggiori, come definiti dall'International Society on Thrombosis and Haemostasis (5).

Nel dettaglio, un sanguinamento maggiore si è manifestato nel 3.43% dei pazienti assegnati al warfarin, rispetto al 2.75% dei pazienti in trattamento con edoxaban 60/30 mg (HR 0.80; 95% CI 0.71-0.91, P $<$ 0.001). Il tasso di incidenza di sanguinamenti potenzialmente fatali, di sanguinamenti intracranici, e la somma dei sanguinamenti maggiori con quelli non-maggiori clinicamente rilevanti sono stati complessivamente più elevati nei pazienti trattati con il warfarin rispetto a quelli assegnati all'edoxaban (6,7).

#### **Terapia del tromboembolismo venoso (TEV)**

Contemporaneamente alla sperimentazione nei pazienti con FANV, è stata studiata anche l'efficacia e la sicurezza di edoxaban nella terapia del TEV sintomatico.

Lo studio Hokusai VTE, condotto a livello internazionale in 37 paesi (439 centri) tra il Gennaio 2010 e l'Ottobre 2012, è stato il più grande studio clinico randomizzato mai condotto sul TEV, avendo reclutato 4921 pazienti con TVP e 3.319 pazienti con EP, per un totale di 8292 pazienti. Come lo studio ENGAGE AF-TIMI 48, lo studio Hokusai VTE aveva un disegno di non-inferiorità, randomizzato, in doppio cieco, double-dummy, a gruppi paralleli (7).

Tutti i pazienti sono stati inizialmente trattati in aperto con

eparina (non frazionata o a basso peso molecolare) per un periodo di almeno 5 giorni (durata media 7 giorni), per poi passare all'assunzione in doppio-cieco di warfarin (con INR compreso tra 2.0 e 3.0) o di edoxaban 60 mg in mono-somministrazione giornaliera. La durata minima prevista del trattamento era di 3 mesi, potendo però essere protratto sino ad un massimo di 12 mesi, in base al giudizio clinico e alle caratteristiche del paziente. Come nello studio ENGAGE AF-TIMI 48, i pazienti assegnati al braccio edoxaban 60 mg che fossero in contemporaneo trattamento con un inibitore della glicoproteina-p, o avessero una clearance della creatinina <50 mL/min, o un peso corporeo ≤ 60 Kg, dovevano ridurre la dose giornaliera a 30 mg al giorno. La riduzione del dosaggio per le motivazioni descritte ha riguardato circa il 17% dei pazienti randomizzati (7). Tra le caratteristiche salienti dei pazienti inclusi è importante ricordare che circa il 65% dei pazienti presentava un evento tromboembolico venoso idiopatico, ovvero "non-provocato", cioè ad elevato rischio di recidiva. Inoltre, l'embolia polmonare (EP) rappresentava l'evento iniziale (indice) nel 40% dei pazienti, di cui il 46% con una localizzazione "estesa", cioè coinvolgente almeno il 25% dell'albero vascolare polmonare; la corrispondente percentuale di pazienti con una trombosi venosa profonda (TVP) "estesa", cioè coinvolgente l'asse venoso iliaco-femorale comune, era invece del 42%. Circa il 12% dei pazienti è stato trattato per 3 mesi, il 26% da 3 a 6 mesi, il 62% per più di 6 mesi, ed il 40% per 12 mesi. Nel gruppo warfarin, il TTR medio era del 63.5%, indicativo di un ottimo controllo dell'anticoagulazione orale (7). L'end-point primario di efficacia, rappresentato dalla recidiva di TEV e dalla mortalità TEV-correlata, si è verificato complessivamente nel 3.2% dei pazienti trattati con edoxaban rispetto al 3.5% dei pazienti trattati con warfarin (HR 0.89, 95% CI 0.70-1.33; P<0.01 per la non-inferiorità). L'end-point primario di efficacia si è verificato in misura minore anche nel sotto-gruppo di pazienti trattati con la dose ridotta di edoxaban (3.0%) rispetto ai pazienti assegnati al warfarin (4.2%) (HR 0.73, 95% CI 0.42-1.26) (7). Analizzando separatamente i pazienti con EP e disfunzione ventricolare destra segnalata da livelli di NT-proBNP ≥ 500 pg/ml, è significativo rilevare che l'end-point primario di efficacia si è osservato nel 3.3% dei pazienti nel gruppo edoxaban e nel 6.2% dei pazienti nel gruppo warfarin (HR 0.52, 95% CI 0.28-0.98); un simile andamento è stato registrato anche in coloro nei quali la disfunzione ventricolare destra era stata riscontrata all'angio-TC (HR 0.42, 95% CI 0.15-1.20) (7). L'end-point primario di sicurezza, rappre-

sentato dai sanguinamenti clinicamente rilevanti, sia maggiori, così come definiti dall'ISTH, sia non-maggiori, si è verificato nell'8.5% dei pazienti in edoxaban rispetto al 10.3% dei pazienti in warfarin (HR 0.81, 95% CI 0.71-0.94; P=0.004 per la superiorità). Un simile andamento si è osservato anche nel sotto-gruppo di pazienti trattati con la dose ridotta di edoxaban (7.9%) rispetto ai pazienti assegnati al warfarin (12.8%) (HR 0.62, 95% CI 0.44-0.86) (7). Una menzione a parte merita il sottogruppo di pazienti con cancro attivo o storia di cancro reclutati nello studio Hokusai VTE (n=771, pari al 9.3% del totale). In costoro, secondo un'analisi post-hoc predeterminata, una recidiva di eventi tromboembolici venosi si è verificata nel 4% dei pazienti del gruppo edoxaban e nel 7% dei pazienti che avevano ricevuto warfarin (HR 0.53, 95% CI 0.28-1.00, P=0.0007); mentre i sanguinamenti clinicamente rilevanti (maggiori o non-maggiori) si erano osservati nel 12% dei pazienti in edoxaban contro il 19% dei pazienti in warfarin (HR 0.64, 95% CI 0.45-0.92, P=0.017) (8). Tali risultati suggerivano che edoxaban potesse essere possibilmente più efficace, nonché più sicuro del warfarin nei pazienti con TEV associato a storia di cancro. Tuttavia, il numero limitato di pazienti e l'assenza di un confronto diretto con lo standard terapeutico di riferimento, costituito dalle eparine a basso peso molecolare, hanno stimolato i ricercatori a sviluppare uno studio ad-hoc sul trattamento del TEV nei pazienti con cancro.

I promettenti risultati di questo studio, chiamato Hokusai-VTE Cancer, sono stati pubblicati lo scorso 12 dicembre 2017 sul *New England Journal of Medicine* (9).

Il disegno del trial prevedeva un confronto randomizzato di non-inferiorità, open-label, fra eparina a basso peso molecolare (Dalteparina 200 UI/Kg al dì per 30 giorni, seguita da Dalteparina 150 UI/Kg al giorno) o edoxaban 60 mg in mono-somministrazione giornaliera, per una durata minima di 6 mesi, fino ad un massimo di 12 mesi. L'end-point primario di efficacia era rappresentato dal composito tra la recidiva di TEV e i sanguinamenti maggiori, verificatisi nei 12 mesi di osservazione, indipendentemente dalla durata del trattamento. Su 1050 pazienti arruolati, l'end-point composito primario è stato osservato nel 12.8% dei pazienti nel gruppo edoxaban, rispetto al 13.5% dei pazienti nel gruppo dalteparina (HR 0.97, 95% CI 0.70-1.36;

Edoxaban ha ridotto di circa il 50% le recidive di tromboembolismo venoso nei pazienti con disfunzione ventricolare destra.

Nello studio Hokusai VTE Cancer edoxaban 60mg in monosomministrazione giornaliera ha dimostrato, su 1050 pazienti arruolati con cancro attivo e tromboembolismo venoso, non inferiorità rispetto alla dalteparina, in un periodo di trattamento di 12 mesi.

$P=0.006$  per la non-inferiorità;  $P=0.87$  per la superiorità) (9). La recidiva di TEV si è manifestata nel 7.9% dei pazienti in edoxaban e nell'11.3% dei pazienti in dalteparina (HR 0.71, 95% CI 0.48-1.06;  $P=0.09$ ); in particolare, mentre per la recidiva TVP si era osservata una differenza statisticamente significativa (3.6% vs 6.7%, rispettivamente; HR 0.56, 95% CI 0.32-0.97), lo stesso non si era verificato per l'EP (5.2% vs 5.3%, rispettivamente; HR 1.00, 95% CI 0.59-1.69) (9). I sanguinamenti maggiori si sono manifestati nel 6.9% dei pazienti nel gruppo edoxaban e nel 4.0% dei pazienti nel gruppo dalteparina (HR 1.77, 95% CI 1.03-3.04;  $P=0.04$ ). Va tuttavia enfatizzato che i sanguinamenti maggiori considerati nello studio sono stati classificati in 4 categorie di rischio, con i sanguinamenti a rischio per la vita ed i sanguinamenti fatali classificati come categoria 3 e 4, rispettivamente. Scorporando ulteriormente il dato, è emerso che la differenza nei sanguinamenti maggiori si è manifestata solo per la categoria 2 (66.7% dei sanguinamenti in edoxaban vs 38.1% di quelli in dalteparina), che includeva sanguinamenti richiedenti un trattamento medico, ma non considerati come emergenze cliniche, prevalentemente rappresentati da sanguinamenti del tratto gastroenterico superiore, occorsi in pazienti con cancro del tratto gastro-enterico. Ad ogni buon conto, i risultati dell'Hokusai-VTE cancer confermano l'efficacia e la sicurezza di edoxaban per il trattamento della maggioranza dei pazienti con TEV associato a cancro, fatti salvi quelli affetti neoplasie del tratto gastro-enterico, che necessitano ulteriore studio (9).

#### **Limiti dei trial clinici randomizzati e dati di "real-life"**

Medici, pazienti ed autorità regolatorie, per gestire adeguatamente la spesa sanitaria, necessitano di avere informazioni attendibili e aggiornate sulle indicazioni, la sicurezza e l'efficacia di tutti i farmaci; ciò è tanto più vero per le nuove molecole che appaiono sul mercato, come ad esempio gli anticoagulanti orali diretti (DOACs).

I trials clinici randomizzati di fase III, necessari per fornire l'evidenza scientifica dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci sperimentali alle Autorità Regolatorie Internazionali (es. FDA, EMA, ecc.) ai fini dell'approvazione e della

Per confermare sul lungo periodo e valutare su popolazioni non selezionate i risultati degli studi registrativi, si rende necessaria la raccolta di dati e di evidenze provenienti dal mondo reale.

successiva immissione in commercio, per il fatto di essere disegnati in modo pragmatico, e specialmente per la relativa "rigidità" dei criteri di inclusione ed esclusione utilizzati e per il follow-up limitato, forniscono dati che normalmente non possono essere estesi, ovvero "generalizzati", alla popolazione generale (10,11).

Per confermare sul lungo periodo e valutare su popolazioni non selezionate i risultati degli studi registrativi, si rende quindi necessaria la raccolta di dati e di evidenze provenienti dal mondo reale (real-life, o real-world evidence, RWE). La RWE è il prodotto di studi che utilizzano i dati provenienti da osservazioni della pratica clinica quotidiana e/o dati provenienti dalle esperienze riportate dai pazienti. Esistono diverse fonti di evidenza RWE (studi prospettici non-interventistici, registri prospettici, database retrospettivi, ecc.), la cui validità interna ed esterna può variare notevolmente a seconda del disegno. Lo scenario reale di utilizzo di una terapia deve pertanto essere definito dall'insieme delle evidenze scaturite con le varie metodologie di studio (studi clinici randomizzati e dati di RWE). Molto spesso, sono le stesse Autorità Regolatorie Internazionali che, nel programma di sviluppo di un farmaco, stimolano le Aziende Farmaceutiche ad eseguire, o addirittura commissionano, studi di sicurezza post-autorizzazione (PASS), che vengono iniziati immediatamente dopo l'approvazione e l'immissione in commercio di quel dato farmaco.

La RWE è oggi ritenuta praticamente indispensabile, in quanto in grado di:

- integrare le conoscenze derivanti dagli studi randomizzati, fornendo un'immagine più rappresentativa della pratica clinica quotidiana;
- confermare sul lungo termine i dati di efficacia e sicurezza emersi dagli studi registrativi e la validità delle loro osservazioni in popolazioni non selezionate;
- valutare l'aderenza e la compliance al trattamento, le tendenze prescrittive e la bontà delle analisi farmaco-economiche. Edoxaban rappresenta, in linea temporale, l'ultimo degli anticoagulanti orali diretti ad essere stato immesso sul mercato. I dati clinici disponibili per le altre molecole appartenenti alla classe dei DOACs, cioè dabigatran, apixaban e rivaroxaban, provengono sia dai

rispettivi studi registrativi, sia da studi sul trattamento prolungato, sia, come nel caso di rivaroxaban, da PASS già pubblicati sia per la FANV (12), sia per il TEV (13), o nel caso di apixaban, da PASS ancora in corso di esecuzione (EUPAS13180, EUPAS14786, EUPAS5177, EUPAS5184) (14-17).

I dati attualmente disponibili per edoxaban sono derivanti dagli studi registrativi, il che potrebbe costituire una limitazione al suo utilizzo, alla luce dell'osservazione che per la FANV, ma anche - in pazienti selezionati - nel caso del TEV, la terapia anticoagulante deve essere assunta a lungo termine. In tal senso, Daiichi-Sankyo ha attivato gli studi di sicurezza post-autorizzazione concordati con le Autorità Regolatorie, denominati ETNA-VTE (EUPAS15504) (18) per i pazienti con tromboembolismo venoso, ed ETNA-AF (EUPAS8896) (19) per i pazienti con fibrillazione atriale, come parte integrante del Risk Management Plan del farmaco. Gli studi ETNA si propongono di ottenere dati real-life riguardo all'efficacia (incidenza di TEV ricorrente sintomatico, ictus ischemico, eventi embolici sistemici) e alla sicurezza (incidenza di sanguinamenti di qualsiasi entità e tipologia, eventi avversi farmaco-correlati, ospedalizzazione correlata ad eventi cardiovascolari, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause) di edoxaban nel trattamento a lungo termine (18 mesi nell'ETNA VTE, 4 anni nell'ETNA AF) in pazienti non-selezionati.

#### I dati dell'agenzia italiana del farmaco (AIFA)

L'AIFA rende disponibile al pubblico un sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a medicinali (ADR) effettuate dagli operatori sanitari, registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Il sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali) consente di accedere ai dati relativi alle segnalazioni registrate a partire dal 2002, organizzati per anno di inserimento nella RNF e aggiornati con cadenza trimestrale (20). Le informazioni ricavabili dal sistema RAM comprendono: numero totale di segnalazioni registrate nella RNF, suddivise per anno; numero e percentuale di segnalazioni per livello di gravità, per sesso e fascia di età; numero e percentuale di reazioni avverse aggregate per apparato o organo interessato.

È noto tuttavia che gli operatori sanitari tendono maggiormente a segnalare reazioni avverse "severe" rispetto a quelle "minori" e, in misura significativamente superiore nelle fasi iniziali, piuttosto che nelle successive, della presenza di una molecola sul mercato (21,22).

Edoxaban rappresenta, in linea temporale, l'ultimo degli anticoagulanti orali diretti ad essere stato immesso sul mercato. È noto che gli operatori sanitari tendono maggiormente a segnalare reazioni avverse "severe" rispetto a quelle "minori" e, in misura significativamente superiore nelle fasi iniziali della commercializzazione.

Per questo è importante considerare le informazioni provenienti da questi database, ancorché indicative della particolare realtà italiana, come meramente orientative e, comunque, tendenzialmente focalizzate sulla segnalazione di eventi "maggiori".

#### Analisi comparativa dai dati del sistema RAM

Considerando i dati del sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali), estratti dal database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, disponibili per il periodo gennaio - dicembre 2017, è possibile evidenziare come per quanto riguarda Edoxaban siano stati registrati solo 145 eventi avversi, di cui 62 classificati come "gravi" e 82 come "non gravi". Nel sistema RAM, sono ovviamente compresi anche i dati relativi agli altri anticoagulanti diretti disponibili sul mercato italiano. Valutando il rapporto tra eventi avversi gravi/non gravi segnalati, edoxaban si caratterizza come il NOAC con la minor percentuale di eventi gravi segnalati (figura 1).

Limitando l'analisi al 2017, abbiamo poi valutato anzitutto le sedi degli eventi avversi emorragici segnalati da parte dei medici, utilizzando le percentuali relative riportate nella sezione "reazioni avverse descritte come preferred term" (Figura 2) (20).

In particolare, si nota come l'andamento percentuale degli eventi emorragici per sede sia sostanzialmente sovrapponibile tra i vari anticoagulanti diretti, con un picco (12-15%) corrispondente al sistema gastro-intestinale, per altro atteso come "effetto di classe". In tale prospettiva, un recente lavoro di revisione italiano ha ipotizzato che le differenze notate tra i diversi studi clinici registrativi degli anticoagulanti diretti, riguardo l'incidenza di sanguinamenti gastrointestinali, siano più probabilmente dovute ad una diversa classificazione dei sanguinamenti maggiori, piuttosto che a reali diversità sotto il profilo

Edoxaban si caratterizza come il NOAC con la minor percentuale di eventi gravi segnalati.

di sicurezza all'interno della "classe" (23). Per quanto riguarda edoxaban, vale la pena di sottolineare il bassissimo tasso di emorragie intracraniche segnalate nel 2017 rispetto agli altri anticoagulanti diretti.

Per quanto riguarda gli altri tipi di sanguinamento, a fronte di un lieve aumento in alcune sedi minori considerate, il più basso tasso di anemia potrebbe far supporre una scarsa rilevanza clinica e una facile gestione di questi sanguinamenti. Infine, per quanto concerne warfarin, che rappresenta ancora una significativa quota percentuale di mercato, i dati disponibili nel sistema RAM appaiono francamente sottostimati rispetto a quelli citati per gli inibitori diretti, specie per quanto concerne le emorragie in sedi critiche, e particolarmente quelle intracraniche.

Ciò è verosimilmente da ricondurre alla frequenza storicamente elevata di questi eventi nei pazienti trattati con warfarin, molecola presente sul mercato da più di 50 anni, tanto da rappresentare una sorta di "regola", piuttosto che un'eccezione, non più degna di segnalazione.

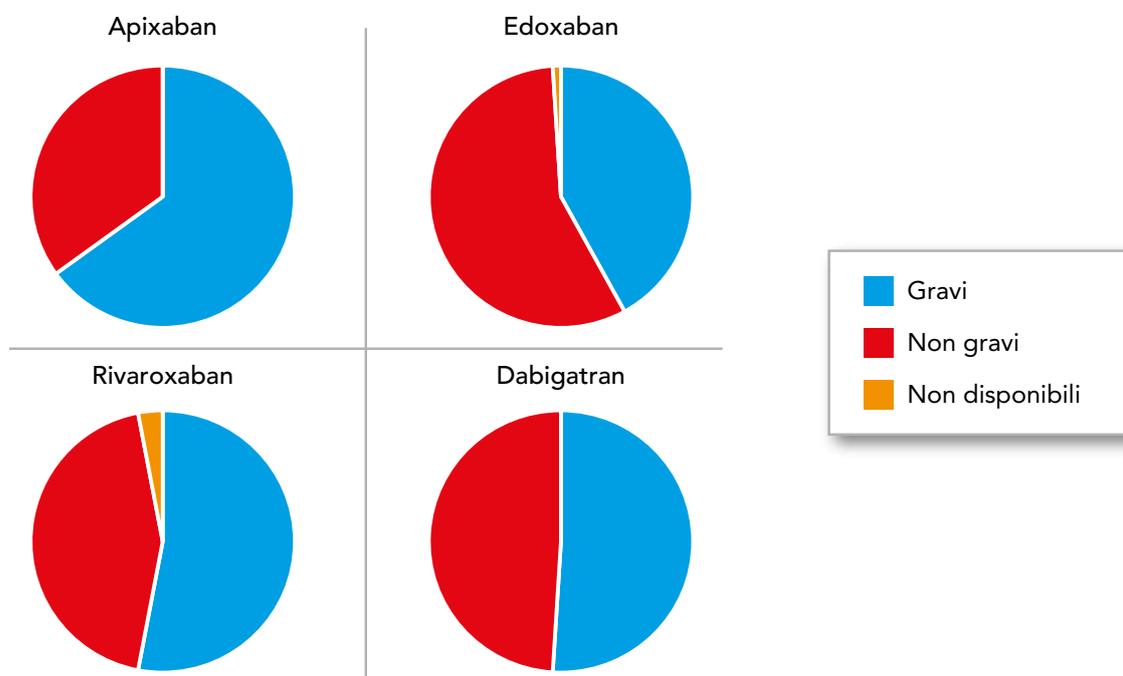
La valutazione dei dati provenienti dal sistema RAM (AIFA) evidenzia per Edoxaban un'incidenza marcatamente più bassa di segnalazioni di eventi emorragici cerebrali rispetto agli altri NOACs.

Ciò nonostante, è fondamentale sottolineare come proprio l'assunzione del warfarin sia direttamente correlabile all'eccezionale incremento di emorragie cerebrali osservate negli ultimi decenni nei pazienti anticoagulati rispetto alla popolazione generale; tasso che è addirittura quintuplicato nel decennio 1990-2000 (esplosione di un fattore 20 nei pazienti con  $\geq 80$  anni), a fronte di un'invarianza del tasso di eventi ischemici cerebrali su base cardio-embolica (24).

### Conclusioni

Edoxaban è l'anticoagulante diretto di più recente acquisizione sul mercato italiano e la sua immissione in commercio è basata su studi registrativi accuratamente

### Rapporto segnalazioni eventi avversi gravi/non gravi dei NOACs, dati AIFA 2017



**Evento Avverso Grave:** morte; pericolo di vita; ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione; evento rilevante da un punto di vista clinico; incapacità o inabilità permanente.

Figura 1

disegnati e con dimensioni campionarie assolutamente significative (5,7,9). In attesa della pubblicazione dei dati di sicurezza post-autorizzativi che sono stati raccolti con gli studi ETNA-AF e ETNA-VTE (18,19), la valutazione dei dati provenienti dal sistema RAM (AIFA) (20) evidenzia tassi di eventi avversi emorragici assolutamente in linea con quelli degli altri anticoagulanti diretti, con la rilevante eccezione dell'incidenza marcatamente più bassa di segnalazioni di eventi emorragici cerebrali all'interno della classe.

Tali dati sono tanto più tranquillizzanti anche alla luce della nota tendenza, (21,22) da parte dei sanitari, a segnalare maggiormente gli eventi severi, e in specie quando si verificano in pazienti trattati con le molecole di più recente introduzione.

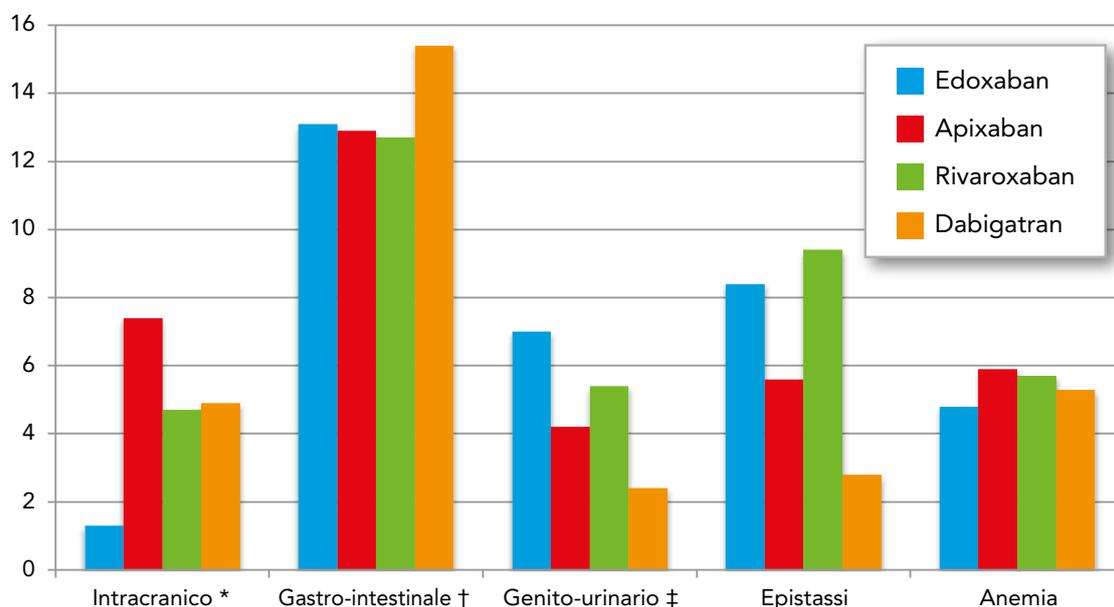
La minore incidenza di sanguinamenti intracranici osservata nei pazienti italiani trattati con gli anticoagulanti diretti non deve essere assolutamente sottovalutata in quanto, tra le forme di emorragia maggiore, l'emorragia cerebrale è quella maggiormente rilevante, sia sul piano

I dati relativi alle segnalazioni riportate nella rete nazionale di Farmacovigilanza nel primo anno di utilizzo di edoxaban, sembrano confermare il positivo profilo di sicurezza della molecola già evidenziato dagli studi registrativi.

sanitario, sia sul piano sociale. Dal punto di vista medico infatti, spaventano sia l'elevata mortalità precoce, sia le sequele gravemente invalidanti a lungo termine; mentre dal punto di vista sociale preoccupano gli elevati costi sanitari derivanti dalla gestione delle vittime e il significativo aumento della popolazione esposta in base alle linee guida più recenti (25-27).

In attesa quindi dei risultati degli studi di vita reale attualmente in corso (ETNA AF; ETNA VTE), i dati relativi alle segnalazioni riportate nella rete nazionale di Farmacovigilanza nel primo anno di utilizzo di edoxaban, sembrano confermare il positivo profilo di sicurezza della molecola già evidenziato dagli studi registrativi.

### Andamento percentuale reazioni avverse descritte come preferred term, dati AIFA 2017



#### Sede del sanguinamento:

\* Comprende: emorragia cerebrale, subaracnoidea, intracranica, cerebellare; ematoma subdurale

† Comprende: emorragia dalla bocca, gastro-enterica, intestinale, rettale; ematemesi, melena

‡ Comprende: ematuria, emorragia delle vie urinarie

Figura 2

## Bibliografia

1. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx\\_132091\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_it.pdf) ultimo accesso 30 marzo 2018.
2. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(7): 743-53. doi: 10.1177/0091270009351883.
3. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, Patel I, Bocanegra TS, Antman EM, Giugliano RP, Kunitada S, Dornseif B, Shi M, Tachibana M, Zhou S, Rohatagi S. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012; 107(5): 925-36. doi: 10.1160/TH11-08-0566.
4. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2014; 74(11): 1209-31. doi: 10.1007/s40265-014-0261-1.
5. Schulman S, Kearon C. On behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-694.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
7. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15): 1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.
8. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, Lyons RM, Meijer K, Guduz I, Weitz JI, Zhang G, Lanz H, Mercuri MF, Büller HR; Hokusai-VTE investigators. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol* 2016; 3(8): e379-87. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30057-6.
9. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 615-624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
10. Eggener S. Generalizability of Clinical Trials: Why It Matters for Patients and Public Policy. *Europ Urol* 2017; 71 (4): 515-516. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.049.
11. Berden FA, de Knecht RJ, Blokzijl H, Kuiken SD, van Erpecum KJ, Willemse SB, den Hollander J, van Vonderen MG, Friederich P, van Hoek B, van Nieuwkerk CM, Drenth JP, Kievit W. Limited Generalizability of Registration Trials in Hepatitis C: A Nationwide Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11(9): e0161821. doi: 10.1371/journal.pone.0161821.
12. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37(14): 1145-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.
13. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, van Eickels M, Gebel M, Zell E, Turpie AG. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol* 2016; 3(1): e12-21. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00257-4.
14. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=22380> ultimo accesso 30 marzo 2018.
15. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=18685> ultimo accesso 30 marzo 2018.
16. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=14474> ultimo accesso 30 marzo 2018.
17. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=14470> ultimo accesso 30 marzo 2018.
18. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=18098> ultimo accesso 30 marzo 2018.
19. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=20482> ultimo accesso 30 marzo 2018.
20. <http://www.aifa.gov.it/content/online-i-dati-sulle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-registrate-nella-rete-nazionale> ultimo accesso 30 marzo 2018.
21. Ghosh P, Dewanji A. Effect of reporting bias in the analysis of spontaneous reporting data. *Pharm Stat* 2015; 14(1): 20-5. doi: 10.1002/pst.1657.
22. Matsuda S, Aoki K, Kawamata T, Kimotsuki T, Kobayashi T, Kuriki H, Nakayama T, Okugawa S, Sugimura Y, Tomita M, Takahashi Y. Bias in spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. *PLoS One* 2015; 10(5): e0126413. doi: 10.1371/journal.pone.0126413.
23. Patti G, Colonna P, Pelliccia F, Pengo V, Filardi PP, Verdecchia P. Comparability of efficacy and safety results among phase III trials of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *G Ital Cardiol* 2017; 18(3): 175-179. doi: 10.1714/2674.27394.
24. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, Moomaw CJ, Haverbusch M, Broderick JP. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68(2): 116-21. doi: 10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b.
25. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9(2): 167-76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0.
26. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450-60.
27. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

# Ipertensione arteriosa e gravidanza: importanza della misurazione della pressione arteriosa

Maria Lorenza Muiesan<sup>1,2</sup>, Anna Paini<sup>2</sup>, Federico Prefumo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Italia

<sup>2</sup> 2<sup>a</sup> Medicina Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia

<sup>3</sup> Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Spedali Civili di Brescia - Università di Brescia, Brescia, Italia

La definizione di ipertensione in gravidanza si basa sul riscontro di valori di pressione arteriosa sistolica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/o di pressione arteriosa diastolica (PAD)  $\geq 90$  mmHg e viene classificata come lieve (140-159/90-109 mmHg) o grave ( $\geq 160/110$  mmHg).

La presenza di ipertensione coinvolge circa il 5-10 % delle gravidanze in tutto il mondo. L'ipertensione in gravidanza costituisce tuttora una delle principali cause di morbilità e mortalità materna (abruptio placentae, ictus, insufficienza multiorgano, coagulazione intravascolare disseminata) e perinatale (ritardo di crescita intrauterina, prematurità, morte intrauterina) (1). La definizione di ipertensione in gravidanza si basa sul riscontro di valori di pressione arteriosa sistolica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/o di pressione arteriosa diastolica (PAD)  $\geq 90$  mmHg e viene classificata come lieve (140-159/90-109 mmHg) o grave ( $\geq 160/110$  mmHg), a differenza della gradazione in 3 classi abitualmente utilizzata (1,2). Va anche sottolineato che l'ipertensione in gravidanza non costituisce una unica entità, ma rappresenta invece una serie di diverse condizioni cliniche, come recentemente ribadito dalla International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)(2) (Tabella 1).

Le forme di ipertensione cronica, preesistente alla gravidanza, di solito persistono anche dopo il parto e sono accompagnate da proteinuria, mentre l'ipertensione gestazionale tende a risolversi dopo circa 6 settimane dal parto, ma può condizionare lo sviluppo successivo di iper-

tensione arteriosa. La pre-eclampsia rappresenta la forma di ipertensione gestazionale associata a proteinuria clinicamente significativa (albuminuria  $>0.3$  g/24 h o rapporto A/C urinarie  $\geq 30$  mg/mmol). La pre-eclampsia si verifica prevalentemente nel corso della prima gravidanza, o in

## Ipertensione arteriosa nota o presente prima di 20 settimane di gravidanza

Ipertensione cronica Essenziale o Secondaria

Ipertensione da camice bianco

Ipertensione mascherata

## Ipertensione insorta de novo o dopo la 20esima settimana

Ipertensione gestazionale transitoria

Ipertensione gestazionale

Pre-eclampsia de novo o sovrapposta ad ipertensione cronica

Tabella 1

È verosimile che molte donne non abbiano misurato la pressione arteriosa poco tempo prima dell'inizio di una gravidanza, ed è pertanto fondamentale ottenere delle misurazioni accurate dei valori pressori durante le prime visite, in modo da poter definire con precisione una condizione di normotensione o di ipertensione.

La automisurazione domiciliare della pressione arteriosa nelle donne gravide sembra costituire la soluzione ideale per valutare i valori pressori e le loro modificazioni nel tempo, essendo in grado di fornire numerose misurazioni, in momenti predefiniti della giornata, durante un periodo di tempo prolungato.

pazienti con gravidanze plurime, con mola idatidiforme, in pazienti affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi o in presenza di preesistente diagnosi di ipertensione, di malattia renale o di diabete (3). La pre-eclampsia è stata spesso osservata in associazione con una restrizione di crescita intrauterina del feto, conseguente ad una vasculopatia placentare. La pre-eclampsia si associa frequentemente a parto pretermine, anche perché il parto stesso rappresenta il reale trattamento della pre-eclampsia. La proteinuria può manifestarsi tardivamente e andrebbe sempre ricercata se una paziente con insorgenza di ipertensione dopo la 20 settimana riferisce anche una sintomatologia caratterizzata da cefalea, disturbi della vista, dolore addominale o se agli esami di laboratorio si evidenzia piastrinopenia e/o aumento delle transaminasi. Inoltre, diversamente da quanto proposto dall'ISSHP, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) suggerisce di porre diagnosi di pre-eclampsia quando, anche in assenza di proteinuria significativa, sia presente oltre all'ipertensione almeno uno di questi elementi: trombocitopenia (<100.000 piastrine/ $\mu$ L); insufficienza renale (creatinina sierica >1,1 mg/dL o raddoppio del valore basale di creatinina in assenza di patologia renale); danno epatico (transaminasi più di due volte sopra il limite della norma); edema polmonare; sintomi cerebrali o visivi (4). È verosimile che molte donne non abbiano misurato la pressione arteriosa poco tempo prima dell'inizio di una gravidanza, ed è pertanto fondamentale ottenere delle misurazioni accurate dei valori pressori durante le prime settimane di gravidanza durante la visita, in modo da poter definire con precisione una condizione di normotensione o di ipertensione. La misurazione della pressione arteriosa dovrebbe essere eseguita in posizione seduta (o in decubito laterale sinistro durante il travaglio di parto) con un bracciale di dimensioni adeguate alla circonferenza del braccio della paziente e utilizzando la V fase di Korotkoff V per la pressione diastolica (1-5). La misurazione manuale con sfigmomanometro ibrido a cristalli liquidi e fonendoscopia rimane la metodica di riferimento (6), sebbene nella pratica clinica vengano spesso utilizzati apparecchi aneroidi che possono causare errori anche si-

gnificativi (sovrastima della PAS di 10 mmHg) (7). È tuttavia importante ricordare che circa il 25% delle donne gravide con riscontro iniziale di ipertensione arteriosa presenta il fenomeno della ipertensione da camice bianco, ovvero alla misurazione clinica ha valori pressori elevati, mentre se la misurazione viene eseguita fuori dall'ambulatorio del medico, o mediante monitoraggio ambulatorio delle 24 ore, i valori pressori risultano nei limiti normali (8-10). In Canada, l'83% dei medici ostetrici hanno incoraggiato il monitoraggio della PA a domicilio o il monitoraggio 24 ore nel 78% e 12% dei casi rispettivamente, per escludere una diagnosi di ipertensione da camice bianco (11). Simili risultati sono stati ottenuti in un gruppo di donne gravide francesi, in cui alla automisurazione domiciliare è stata associata anche la teletrasmissione al medico dei dati pressori registrati (12). La automisurazione domiciliare della pressione arteriosa nelle donne gravide sembra costituire la soluzione ideale per valutare i valori pressori e le loro modificazioni nel tempo, essendo in grado di fornire numerose misurazioni, in momenti predefiniti della giornata, durante un periodo di tempo prolungato (13). Le linee guida della European Society of Hypertension nel 2013 dichiarano che la automisurazione domiciliare della pressione arteriosa, per quanto pratica non molto diffusa, potrebbe avere un ruolo nel migliorare la gestione dell'ipertensione in gravidanza (10). Il documento di consenso dell'ISSHP (2) mette in evidenza che la maggior parte dei misuratori automatici per automisurazione domiciliare sono precisi, ma che nel 25% dei casi forniscono valori che si discostano da quelli ottenuti con sfigmomanometro tradizionale (14); il gruppo di esperti dell'ISSHP ribadisce pertanto la necessità di verificare singolarmente gli apparecchi utilizzati a domicilio, confrontandoli con lo sfigmomanometro tradizionale o con un apparecchio già validato, prima di autorizzarne l'uso. Una recente meta-analisi (15) si è proposta di determinare la accuratezza delle apparecchiature utilizzate per la misurazione clinica, per la automisurazione domiciliare e per la misurazione ambulatoria nelle 24 ore nelle donne in gravidanza. Sono stati analizzati 41 studi pubblicati che avevano valutato la validità della misurazione agli arti su-

Tutti gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli della necessità, soprattutto nelle donne a rischio di pre-eclampsia, di utilizzare solo gli apparecchi che hanno ottenuto una validazione in tale popolazione, in considerazione della rilevanza clinica della diagnosi di ipertensione in gravidanza.

periori di un apparecchiatura automatica (n=28), confrontata con uno sfigmomanometro a mercurio, in donne in gravidanza. La maggior parte degli studi aveva seguito il protocollo standard o modificato di validazione dell' American National Standards Institute/Association for the Advancement of Medical Instrumentation / International Organization for Standardization, della British Hypertension Society, o della European Society of Hypertension. Nei diversi studi sono stati paragonati più di un apparecchio (n=7) o più di in gruppo di donne gravide (n=12), per un totale di 64 confronti. L'apparecchiatura utilizzata è stata validata nel 61% degli studi che hanno utilizzato un protocollo standard o modificato tra quelli precedentemente descritti. Inoltre, alcuni strumenti possono misurare in maniera accurata la pressione arteriosa nel range di normalità per una gravida, ma sottostimare l'entità dell'ipertensione (14). Risulta evidente che tutti gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli della necessità, in modo particolare nelle donne in gravidanza e soprattutto in quelle a rischio di pre-eclampsia, di utilizzare solo gli apparecchi che hanno ottenuto una validazione in tale popolazione, in considerazione della rilevanza clinica della diagnosi di ipertensione in gravidanza.

È stato osservato che in una gravidanza normale i valori pressori misurati a domicilio si riducono durante le prime settimane e raggiungono il nadir alla 20 settimana di gestazione, per poi aumentare di circa 10 e 7 mmHg fino alla 40 settimana (16), in relazione alla durata della gravidanza e alla influenza della temperatura ambientale. Non sono ancora disponibili valori "normali" di riferimento per i valori pressori ottenuti mediante automisurazione domiciliare durante la gravidanza, sebbene alcuni studi abbiano cercato di indagare questo aspetto, tenendo conto della distribuzione della pressione arteriosa in gruppi più o meno numerosi di donne con gravidanza normale. Uno studio svizzero, che ha coinvolto 4021 donne gravide ha riportato valori pari a 128/74, 128/78 e 131/78 mm Hg rispettivamente alla 12sima, 20sima e 36esima settimana di gravidanza (17). Un altro studio francese, che ha coinvolto 6 ospedali, ha stabilito i seguenti limiti superiori della

normalità, in base al valore medio + 2 deviazioni standard: 118/73, 117/73 e 121/80 mm Hg, rispettivamente durante il primo, secondo e terzo trimestre di gravidanza (18). Nell'ambito dello studio giapponese BOSHI è stato anche osservato che il fenomeno della ipertensione da camice bianco è più frequente nelle donne primipare. Per quanto riguarda il significato prognostico dei valori pressori misurati a domicilio, non esistono dati specifici in gruppi di donne in gravidanza, anche se è stata dimostrata una più stretta associazione tra valori pressori misurati a domicilio ed il peso del neonato alla nascita (19), mentre il monitoraggio pressorio nelle 24 ore sembra essere superiore alla misurazione clinica tradizionale nel predire l'esito della gravidanza in pazienti ipertese (20).

L'utilizzo della automisurazione domiciliare in donne ipertese durante la gravidanza si è associato ad una riduzione del numero delle visite in ospedale, senza influenzare negativamente l'esito della gravidanza per il neonato e per la madre (21), confermando che tale procedura può tradursi anche in un vantaggio economico (22).

Nonostante queste evidenze, se una donna presenta ipertensione prima della gravidanza o durante le prime 20 settimane di gravidanza, è raccomandato sottoporre la pa-

**Misurazione della PA con monitoraggio delle 24 ore e con automisurazione domiciliare in paziente con ipertensione (PA >= 140/90 mmHg) prima della gravidanza o entro la 20a settimana di gravidanza**

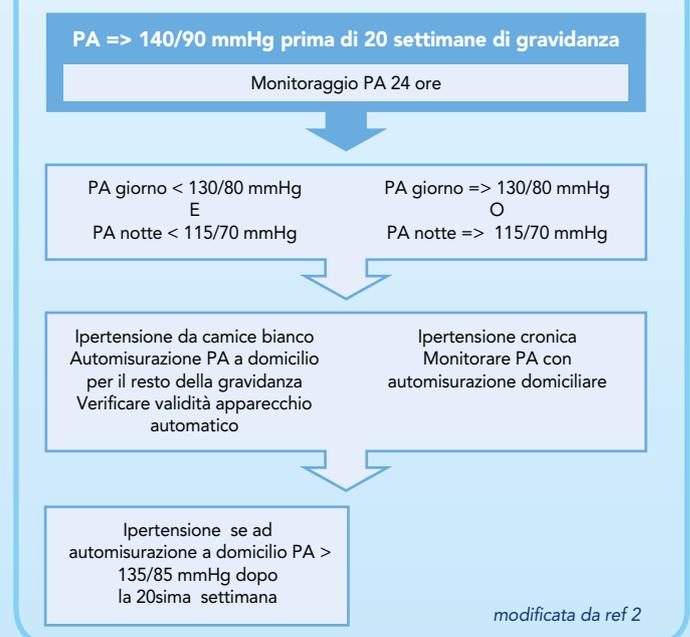


Figura 1

ziente ad un monitoraggio ambulatorio delle 24 ore, per evitare di trattare inutilmente una eventuale diagnosi di ipertensione da camice bianco e per seguire in modo adeguato una donna a rischio elevato perché ipertesa, diabetica o con nefropatia ipertensiva. Una volta stabilita sulla base della misurazione clinica e del monitoraggio 24 ore la diagnosi di normotensione, ipertensione o ipertensione da camice bianco, viene proposta la automisurazione domiciliare nelle successive settimane di gravidanza (Figura 1).

#### Bibliografia

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72:24-43.
3. Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: Short-term and Long-term Implications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42:299-313.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. 2013. ISBN: 978-1-934984-28-4.
5. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925-38.
6. Davis GK, Roberts LM, Mangos GJ, Brown MA. Comparisons of auscultatory hybrid and automated sphygmomanometers with mercury sphygmomanometry in hypertensive and normotensive pregnant women: parallel validation studies. *J Hypertens* 2015;33:499-505.
7. Waugh JJ, Gupta M, Rushbrook J, Halligan A, Shennan AH. Hidden errors of aneroid sphygmomanometers. *Blood Press Monit* 2002;7:309-12.
8. Mancía G, Bombelli M, Seravalle G, Grassi G. Diagnosis and management of patients with white-coat and masked hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:686-93
9. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancía G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359-66.
10. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancía G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consen-

L'utilizzo della automisurazione domiciliare in donne ipertese durante la gravidanza si è associato ad una riduzione del numero delle visite in ospedale, senza influenzare negativamente l'esito della gravidanza per il neonato e per la madre, confermando che tale procedura può tradursi anche in un vantaggio economico.

sus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505-26.

11. Dehaeck U, Thurston J, Gibson P, Stephanson K, Ross S. Blood pressure measurement for hypertension in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:328-334.

12. Denolle T, Weber JL, Calvez C, Getin Y, Daniel JC, Lurton O, Cheve MT, Marechaud M, Bessec P, Carbonne B, Razafintsalama T. Diagnosis of white coat hypertension in pregnant women with teletransmitted home blood pressure. *Hypertens Pregnancy* 2008;27:305-13.

13. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D, American Heart Association, American Society of Hypertension, Preventive Cardiovascular Nurses Association. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008;52:10-29.

14. Tremonti C, Beddoe J, Brown MA. Reliability of home blood pressure monitoring devices in pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2017;8:9-14.

15. Bello NA, Woolley JJ, Cleary KL, Falzon L, Alpert BS, Oparil S, Cutter G, Wapner R, Muntner P, Tita AT, Shimbo D. Accuracy of blood pressure measurement devices in pregnancy: a systematic review of validation studies. *Hypertension* 2018;71:326-335.

16. Metoki H, Ohkubo T, Obara T, Akutsu K, Yamamoto M, Ishikuro M, Sakurai K, Iwama N, Katagiri M, Sugawara J, Hirose T, Sato M, Kikuya M, Yagihashi K, Matsubara Y, Yaegashi N, Mori S, Suzuki M, Imai Y, BOSHI Study Group. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. *Clin Exp Hypertens* 2012;34:290-296.

17. Ochsenein-Kolble N, Roos M, Gasser T, Huch R, Huch A, Zimmermann R. Cross sectional study of automated blood pressure measurements throughout pregnancy. *BJOG* 2004;111:319-325.

18. Denolle T, Daniel JC, Calvez C, Ottavioli JN, Esnault V, Herpin D. Home blood pressure during normal pregnancy. *Am J Hypertens* 2005;18:1178-80.

19. Iwama N, Metoki H, Ohkubo T, Ishikuro M, Obara T, Kikuya M, Yagihashi K, Nishigori H, Sugiyama T, Sugawara J, Yaegashi N, Hoshi K, Suzuki M, Kuriyama S, Imai Y, BOSHI Study Group. Maternal clinic and home blood pressure measurements during pregnancy and infant birth weight: the BOSHI study. *Hypertens Res* 2016;39:151-157.

20. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:521-6.

21. Perry H, Sheehan E, Thilaganathan B, Khalil A. Home blood-pressure monitoring in a hypertensive pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:524-530.

22. Xydopoulos G, Perry H, Sheehan E, Thilaganathan B, Fordham R, Khalil A. Home blood-pressure monitoring in a hypertensive pregnant population: cost minimisation study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018 Mar 8. doi: 10.1002/uog.19041. [Epub ahead of print]

# Dalla prevenzione cardiovascolare alla prevenzione oncologica: il ruolo dell'acido acetilsalicilico

Paola Gargiulo<sup>1</sup>, Stefania Paolillo<sup>2</sup>, Francesca Ferrazzano<sup>2</sup>, Pasquale Perrone Filardi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> IRCCS SDN, Istituto di Ricerca Diagnostica e Nucleare, Napoli

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Il beneficio dei farmaci antiplastrinici nel ridurre la mortalità e/o nuovi eventi CV con un rischio di sanguinamento accettabile in pazienti con evidenza di pregressa malattia CV è un dato consolidato. Questi farmaci sono perciò raccomandati in tali condizioni con specifiche indicazioni.

Nonostante i miglioramenti ottenuti negli ultimi anni, le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano tuttora la principale causa di morbilità e mortalità, essendo responsabili del 32% della mortalità nel sesso femminile e del 27% di quella maschile (1). La prevenzione CV è definita come una serie di interventi coordinati intrapresi a livello di popolazione e individuale, volte ad eliminare o ridurre al minimo l'impatto delle malattie CV e delle relative disabilità in soggetti senza storia nota di MCV (prevenzione primaria) e in soggetti con un pregresso evento CV o nota malattia aterosclerotica (prevenzione secondaria). Il beneficio dei farmaci antiplastrinici - aspirina in primo luogo - nel ridurre la mortalità e/o nuovi eventi CV con un rischio di sanguinamento accettabile in pazienti con evidenza di pregressa malattia CV è un dato consolidato, e questi farmaci sono perciò raccomandati in tali condizioni con specifiche indicazioni (2-3). Tuttavia, in prevenzione primaria l'indicazione all'uso dei farmaci antitrombotici è stata oggetto di grande dibattito. In questa popolazione l'aspirina - unico farmaco antitrombotico studiato sufficientemente - produce una riduzione statisticamente significativa nel rischio di un primo infarto miocardico, ma aumenta il rischio di sanguinamento, sia gastrointestinale che, anche se di poco, cerebrale (ictus emorragico) (4). La meta-analisi dell'ATT Collaboration (4) riporta che l'al-

locazione all'aspirina aumenta di circa il 50% il rischio di emorragia gastrointestinale maggiore e di altri sanguinamenti extracranici. Recentemente è stato osservato che il rischio emorragico è più alto in soggetti a più alto rischio CV: in un arco di 10 anni, la popolazione ad altro rischio conterebbe 22 sanguinamenti in più su 1000 persone trattate con aspirina rispetto al placebo; per converso, una popolazione a basso rischio avrebbe un eccesso di soli 4 eventi emorragici su 1000 persone trattate (5). Questo è plausibile considerando che molti fattori di rischio CV, in primis l'età, sono anche fattori di rischio per il sanguinamento. Una meta-analisi di 16 trial clinici randomizzati e controllati con placebo, che comprendeva un totale di 55462 pazienti, ha pure mostrato che il trattamento con aspirina si associa a un rischio aumentato di ictus emorragico (rischio relativo 1.84,  $p < 0.001$ ) (6).

In termini assoluti, si possono perciò prevedere 12 casi nuovi di ictus emorragico su 10 000 pazienti trattati cronicamente con aspirina (7). Anche l'ATT Collaboration riportava un'incidenza aumentata significativamente del 22% di ictus emorragico in pazienti trattati con farmaci antiplastrinici, in larga parte aspirina (8).

Per questo motivo, sia linee guida che opinioni di esperti differiscono sostanzialmente tra loro nelle raccomandazioni, riflettendo l'incertezza della stima di un preciso

Nel corso degli ultimi 15 anni è stata proposta l'ipotesi di un effetto terapeutico non CV dell'aspirina sulla prevenzione della mortalità per neoplasie. L'efficacia dell'aspirina nella prevenzione oncologica è stata molto dibattuta, partendo dal presupposto che la sua azione anti-infiammatoria possa avere un ruolo in tale ambito.

rapporto beneficio/rischio. Per tale ragione nei pazienti in prevenzione primaria, si consiglia che l'assunzione della aspirina a basse dosi nella prevenzione primaria delle malattie CV in soggetti di entrambi i sessi ad un livello di rischio di eventi CV maggiori  $\geq 2/100$  soggetti per anno a condizione che non sussista una chiara evidenza dell'aumentato rischio di sanguinamento (emorragia gastrointestinale o ulcera peptica, uso concomitante di altri farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento).

Nel corso degli ultimi 15 anni, è stata proposta l'ipotesi di un effetto terapeutico non CV dell'aspirina sulla prevenzione della mortalità per neoplasie. Questo concetto, derivato dapprima da casistiche di pazienti affetti da cancro del colon-retto, è stato successivamente confermato per altre neoplasie, in particolare per gli adenocarcinomi. L'efficacia dell'acido acetilsalicilico nella prevenzione

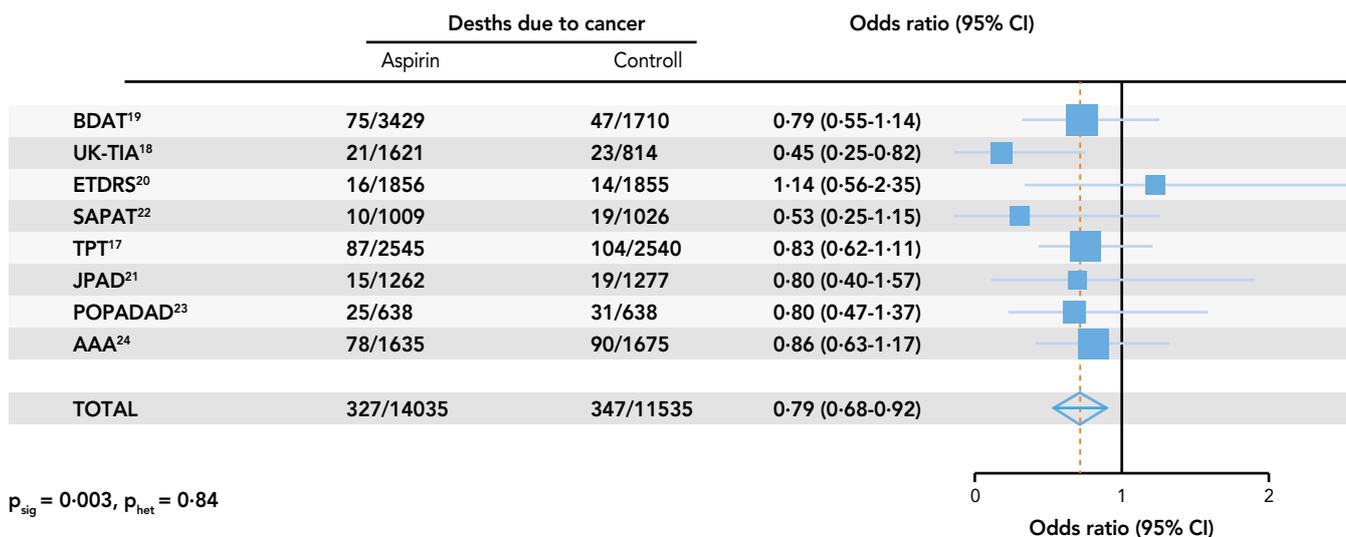
oncologica è stato un argomento molto dibattuto negli ultimi anni, partendo dal presupposto che la sua azione anti-infiammatoria possa avere un ruolo in tale ambito.

I possibili meccanismi attraverso cui tale farmaco possa agire in termine di prevenzione oncologica sono da riferire, da un lato, alla sua capacità di smascherare in epoca precoce una patologia neoplastica per la maggiore probabilità di sanguinamento ad essa legata, ma dall'altro, alle sue proprietà anti-infiammatorie, ovvero alla inibizione diretta della COX-2, alla soppressione dell'attivazione della COX-2 mediata dalla COX-1, all'effetto di inibizione piastrinica mediato dalla COX-1 e da meccanismi indipendenti dalla COX (NF-kB, metabolismo delle poliammine) (9).

Al momento, le uniche evidenze scientifiche disponibili a riguardo derivano, però, prevalentemente da studi di coorte e da studio caso-controllo, accanto ai quali, negli ultimi anni, sono comparsi alcuni trials randomizzati con relative meta-analisi, incentrati prevalentemente su pazienti affetti da neoplasie del colon-retto.

Rothwell et al. (10) hanno riportato in una individual patients meta-analisi su 25.535 pazienti arruolati in trials cardiovascolari, che l'assunzione quotidiana di aspirina ad un dosaggio a partire da 75 mg/die riduce la mortalità per diverse tipologie di tumore (figura 1) ed in particolare

### Assunzione di aspirina e mortalità per tumore



Adattata da Rothwell PM et al, Lancet 2011

Figura 1

Secondo una recente meta-analisi, il beneficio dell'aspirina sui tumori del tratto gastrointestinale era evidente con l'uso di almeno 0-5-1.5 compresse a settimana e la durata minima di uso dell'aspirina associata ad un rischio più basso era pari a 6 anni.

per i tumori del tratto gastro-intestinale e che tale beneficio è correlato alla durata del trattamento. Similmente, lo stesso gruppo (11) ha riportato che il trattamento con aspirina reduce il rischio di metastasi a distanza (per tutti i tumori, HR 0.64, 95% CI 0.48-0.84, p=0.001; per gli adenocarcinomi, HR 0,54, 95% CI 0,38-0,77, p=0.0007; per altri tumori solidi, HR 0,82, 95% CI 0.53-1.28, p=0.39), effetto legato principalmente alla riduzione in proporzione degli adenocarcinomi metastatici vs. quelli localizzati (odds ratio 0,52, 95% CI 0.35-0.75, p=0.0006). In tale analisi, una bassa dose di aspirina con formulazione a lento rilascio al fine di inibire la funzione piastrinica,

ma con pochi effetti sistemici, aveva la stessa efficacia di dosi più elevate. Relativamente agli studi osservazionali, Cao e colleghi (12) hanno recentemente analizzato i dati di 88.084 pazienti arruolati in due ampi studi di coorte americani, il Nurses' Health Study (1980-2010) e l'Health Professionals Follow-up Study (1986-2012), e seguiti per un follow-up di 32 anni. In confronto a coloro che non assumevano aspirina, i pazienti in tale trattamento hanno mostrato un rischio più basso per tutte le tipologie di tumore (RR, 0.97; 95% CI, 0.94-0.99), principalmente trainato da una incidenza più bassa di tumori del tratto gastrointestinale (RR, 0.85; 95% CI, 0.80-0.91), ed in particolari di neoplasie del colon-retto (RR, 0.81; 95% CI, 0.75-0.88). Il beneficio dell'aspirina sui tumori del tratto gastrointestinale era evidente con l'uso di almeno 0-5-1.5 compresse a settimana e la durata minima di uso dell'aspirina associata ad un rischio più basso era pari a 6 anni. Nei soggetti di età superiore ai 50 anni non sottoposti a studio endoscopico, l'uso regolare di aspirina potrebbe

### Dose di aspirina (a) e durata (b) della terapia e rischio di cancro

Cancer Type	Aspirin Dose, No. of Tablets/wk					P Value for Trend (b)
	0	0.5-1.5	2-5	6-14	≥15	
<b>All (c)</b>						
No. of cases (n = 25 787)	12 320	3666	5421	3651	729	NA
Person-years	1388161	456 953	591 278	377 871	91 755	NA
Age-adjusted RR (95% CI)	1 (Reference)	0.96 (0.92-1.00)	0.97 (0.94-1.00)	0.99 (0.95-1.03)	1.02 (0.94-1.10)	.81
Multivariable RR (95% CI)(d)	1 (Reference)	0.97 (0.93-1.00)	0.96 (0.93-0.99)	0.95 (0.91-0.99)	0.97 (0.90-1.05)	.04
<b>GI tract cancer</b>						
No. of cases (n = 3727)	1828	542	740	535	82	NA
Age-adjusted RR (95% CI)	1 (Reference)	0.88 (0.80-0.97)	0.85 (0.78-0.93)	0.86 (0.78-0.95)	0.73 (0.58-0.91)	<.001
Multivariable RR (95% CI) (d)	1 (Reference)	0.89 (0.80-0.98)	0.85 (0.78-0.93)	0.83 (0.75-0.91)	0.69 (0.55-0.86)	<.001
<b>Non-GI tract cancer</b>						
No. of cases (n = 22 060)	10492	3124	4681	3116	647	NA
Age-adjusted RR (95% CI)	1 (Reference)	0.97 (0.93-1.01)	0.99 (0.96-1.03)	1.01 (0.97-1.06)	1.07 (0.99-1.16)	.09
Multivariable RR (95% CI) (d)	1 (Reference)	0.98 (0.94-1.02)	0.98 (0.95-1.02)	0.97 (0.93-1.01)	1.02 (0.94-1.11)	.65

Abbreviations: GI, gastrointestinal; NA, not applicable; RR, relative risk.

A) Data were obtained from the 1980-2012 Nurses' Health Study and the 1986-2010 Health Professionals Follow-up Study.

B) Calculated as tests for trend using the median value of each category as a continuous variable.

C) For prostate cancer, only advanced cases were included.

D) Adjusted for race (white or nonwhite), height (continuous), body mass index (quintile), family history of cancer (yes or no), physical examination in the past 2 years (yes or no), history of colonoscopy or sigmoidoscopy (yes or no), smoking (never, <5, 5-19,

20-39, or ≥40 pack-years), physical activity (quintile), alcohol intake (0, <5.5-14, 15-29, or ≥30 g/d), current multivitamin use (yes or no), total energy intake (quintile), red and processed meat intake (quintile), folate intake (quintile), calcium intake (quintile), and Alternate Healthy Eating Index 2010 (quintile). (20,21). For men, we also adjusted for the prostate-specific antigen test in the past 2 years (yes or no) and for women, for menopause status (premenopause or postmenopause), menopausal hormone therapy (never, past, or current use), and mammogram in the past 2 years (yes or no). The model was also conditioned on age (months), calendar year of the questionnaire cycle, and sex or cohort.

(Adattata da Cao Y et al, JAMA Oncol. 2016).

Figura 2 - A

prevenire 33 tumori del colon-retto per 100.000 persone/anno; nei soggetti di età superiore ai 50 anni sottoposti a studio endoscopico, l'uso regolare di aspirina potrebbe, invece, prevenire 18 tumori del colon-retto per 100.000 persone/anno.

Quanto dimostrato per il carcinoma del colon-retto sembrerebbe vero anche per il carcinoma prostatico (13). L'assunzione di aspirina a basse dosi (<100 mg/die), per più di due volte a settimana, per almeno 5 anni si associerebbe a riduzione del rischio relativo si associerebbe a riduzione del rischio relativo di sviluppare il tumore, anche dopo correzione per i fattori confondenti.

Risultati suggestivi di una riduzione dell'incidenza del cancro sono stati ottenuti anche mettendo in comune 6 studi di prevenzione CV primaria (odds ratio 0.76, IC 95% 0.66- 0.88)28. Anche gli ultimi dati provenienti dal Women's Health Study sono in linea con queste evidenze (14). Dati incoraggianti riguardo agli effetti su neoplasie di altri organi specifici pro- vengono pure da una

Nel 2016 US Preventive Services Task Force ha per la prima volta raccomandato l'utilizzo di basse dosi di aspirina in definite popolazioni di pazienti per la prevenzione degli eventi cardiovascolari e per la prevenzione del carcinoma del colon-retto.

recente meta-analisi di studi caso-controllo e di coorte, che ha mostrato una riduzione del rischio di cancro gastrico di circa il 10% nei pazienti trattati con aspirina per almeno 4 anni, e una riduzione del 29% nei pazienti trattati per oltre 12 anni (15). Un'ultima recentissima meta-analisi, sempre nella stessa direzione, conferma il beneficio soprattutto sul cancro gastrointestinale (12) (figura 2) ed è stata in tal senso recensita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (16). Sulla base di queste evidenze, la US Preventive Services Task Force (17) ha nel 2016 e per la prima volta raccomandato:

- l'utilizzo di basse dosi di aspirina in adulti di età com-

### Dose di aspirina (a) e durata (b) della terapia e rischio di cancro

Cancer Type	Regular Aspirin Use, y					P Value for Trend (b)
	0	1-5	6-10	11-15	≥16	
<b>All cancer (c)</b>						
No. of cases (n = 27 906)	8739	5122	5190	2647	6208	NA
Person-years	1204992	598 623	5240570	258 055	641 465	NA
Age adjusted RR (95% CI)	1 (Reference)	1.02 (0.99-1.06)	1.02 (0.98-1.06)	1.02 (0.97-1.07)	0.98 (0.95-1.02)	.11
Multivariable RR (95% CI)(d)	1 (Reference)	1.00 (0.96-1.03)	0.99 (0.95-1.02)	0.98 (0.94-1.03)	0.94 (0.91-0.98)	.001
<b>GI tract cancer</b>						
No. of cases (n = 4283)	1495	835	815	383	755	NA
Age-adjusted RR (95% CI)	1 (Reference)	0.94 (0.86-1.02)	0.85 (0.78-0.93)	0.79 (0.70-0.89)	0.77 (0.70-0.84)	<.001
Multivariable RR (95% CI) (d)	1 (Reference)	0.94 (0.86-1.02)	0.86 (0.78-0.94)	0.79 (0.70-0.89)	0.76 (0.69-0.84)	<.001
<b>Non-GI tract cancer</b>						
No. of cases (n = 23 623)	7244	4287	4375	2264	5453	NA
Age-adjusted RR (95% CI)	1 (Reference)	1.04 (1.00-1.08)	1.06 (1.02-1.10)	1.07 (1.02-1.12)	1.02 (0.99-1.06)	.57
Multivariable RR (95% CI) (d)	1 (Reference)	1.01 (0.97-1.05)	1.02 (0.98-1.06)	1.02 (0.97-1.07)	0.98 (0.94-1.02)	.15

Abbreviations: GI. gastrointestinal; NA. not applicable; RR. relative risk.

A) Data were obtained from the 1980-2012 Nurses' Health Study and the 1986-2010 Health Professionals Follow-up Study.

B) Calculated as tests for trend using the median value of each category as a continuous variable.

C) For prostate cancer, only advanced cases were included.

D) Adjusted for race (white or nonwhite), height (continuous), body mass index (quintile), family history of cancer (yes or no), physical examination in the past 2 years (yes or no), history of colonoscopy or sigmoidoscopy (yes or no), smoking (never, <5, 5-19,

20-39, or ≥40 pack-years), physical activity (quintile), alcohol intake (0, <5.5-14, 15-29, or ≥30 g/d), current multivitamin use (yes or no), total energy intake (quintile), red and processed meat intake (quintile), folate intake (quintile), calcium intake (quintile), and Alternate Healthy Eating Index 2010 (quintile). (20,21). For men, we also adjusted for the prostate-specific antigen test in the past 2 years (yes or no) and for women, for menopause status (premenopause or postmenopause), menopausal hormone therapy (never, past, or current use), and mammogram in the past 2 years (yes or no). The model was also conditioned on age (months), calendar year of the questionnaire cycle, and sex or cohort.

(Adattata da Cao Y et al, JAMA Oncol. 2016).

Figura 2 - B

presa tra i 50 ed i 59 anni con aspettativa di vita di almeno 10 anni, con un rischio cardiovascolare a 10 anni >10% e basso rischio di sanguinamento, per la prevenzione degli eventi cardiovascolari e per la prevenzione del carcinoma del colon-retto (grado di raccomandazione B, *high certainty that the net benefit is moderate*);

- un approccio personalizzato al singolo paziente per l'utilizzo di basse dosi di aspirina in adulti di età compresa tra i 60 ed i 69 anni con aspettativa di vita di almeno 10 anni, con un rischio cardiovascolare a 10 anni >10% e basso rischio di sanguinamento, per la prevenzione degli eventi cardiovascolari e per la prevenzione del carcinoma del colon-retto (grado di raccomandazione C, *there may be considerations that support providing the service in an individual patient*).

Sono ancora necessari dati di trial randomizzati su larga scala per chiarire il reale rapporto rischio/beneficio di tale approccio in termini di prevenzione oncologica, ma i risultati sino ad ora ottenuti sono promettenti e di ampio impatto sanitario ed economico.

In particolare, restano ancora da chiarire alcuni punti chiave, ovvero la dose ideale di aspirina per una reale prevenzione oncologica che ne limiti al contempo gli effetti sistemici, la latenza di tale effetto e la durata minima del trattamento per poterne trarre un reale beneficio, così come la plausibilità biologica e le implicazioni cliniche nel lungo termine.

#### Bibliografia

1. Corra U, Piepoli MF. Secondary prevention: Where we are. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3\_suppl):14-21
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
3. Steg PG, James SK, Atar D, et al.; Task Force on the Management of acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
4. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
5. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and

Sono ancora necessari dati di trial randomizzati su larga scala per chiarire il reale rapporto rischio/beneficio dell'utilizzo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi in termini di prevenzione oncologica, ma i risultati sino ad ora ottenuti sono promettenti e di ampio impatto sanitario ed economico.

Prevention of Thrombo- sis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Prac- tice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Sup- pl):e637S-68S.

6. He J, Whelton PK, Vu B, et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.

7. Cattaneo M. Haemorrhagic stroke during anti-platelet therapy. *Eur J Anaes- thesiol Suppl* 2008;42:12-5.

8. Antithrombotic Trialists' Collabora- tion. Collaborative meta-a- nalysis of ran- domised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.

9. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer pre- vention. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(5):259-67.

10. Rothwell PM1, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9759):31-41.

11. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, Lee R, Belch JF, Wilson M, Mehta Z, Meade TW. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379(9826):1602-12.

12. Cao Y, Nishihara R, Wu K, Wang M, Ogino S, Willett WC, Spiegelman D, Fuchs CS, Giovannucci EL, Chan AT. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(6):762-9.

13. Lapi F. Et al. *Int J Cancer.* 2016 Jul 1;139(1):205-11).

14. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, et al. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:77-85

15. Ye X, Fu J, Yang Y, et al. Frequen- cy-risk and duration-risk relationships be- tween aspirin use and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e71522.

16. AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco. Aspirina per la preven- zione del cancro: uno studio ne rivela i potenziali effetti positivi. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/ it/content/aspirina-la-prevenzio- ne-del-cancro-uno-studio-ne-rivela-i-potenziali-effetti-positivi> [acces- sed October 4, 2016].

17. Internet Citation: Final Update Summury Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer Preventive Medica- tion. U.S. Preventive Service Task Force. April 2016.