

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.
DI BIAGIO A.
FERRARA P.

MARZETTI A.
PACE F.
SCAGLIONE F.

VAIRA D.
VERALDI S.

Volume 20 - n. 2-3/2021

Maggio-Dicembre 2021

MEDIZIONI

COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. MATTEO BASSETTI
Direttore della Clinica Malattie Infettive
Ospedale San Martino, Genova

Prof. ANTONIO DI BIAGIO
Clinica Malattie Infettive
Ospedale San Martino, Genova

Prof. PIETRO FERRARA
Dipartimento di Scienze Pediatriche,
Università Cattolica del S. Cuore,
Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e
Università Campus Bio-Medico, Roma

Prof. ANDREA MARZETTI
Chief of ENT Department - Head&Neck Area
Frosinone - Alatri Hospital Center

Prof. FABIO PACE
UOC di Gastroenterologia ed Endoscopica Digestiva
ASST Bergamo Est - Seriate (BG)

Prof. FRANCESCO SCAGLIONE
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia,
Università degli Studi di Milano

Prof. DINO VAIRA
Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna

Prof. STEFANO VERALDI
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti,
Università degli Studi di Milano, Fondazione I.R.C.C.S.,
Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2021 **MEDIZIONI** S.r.l.
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohptec.it

Vol. 20 - n. 2-3/2021 - maggio-dicembre
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di gennaio 2022

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 20 - n. 2-3 - maggio-dicembre 2021

Indice

Denosumab nella fisiopatologia dell'osso 23
Davide Gatti

**Il trattamento con metotrexato: perché è ancora così importante?
10 domande e risposte pratiche per conoscere il farmaco** 29
Ombretta Viapiana, Davide Gatti

**Risultati della Survey Nazionale Insufficienza Venosa – Su.N.I.V
Studio osservazionale multicentrico in pazienti con malattia varicosa
degli arti inferiori in trattamento con l'associazione
Diosmina, Esperidina e Troxerutina** 34
Francesco Mezzasalma, Gianfranco Nero, Su.N.I.V. Survey Group

Denosumab nella fisiopatologia dell'osso

Davide Gatti

U.O.C. Reumatologia, Università di Verona

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia cronica caratterizzata dalla progressiva riduzione della massa ossea e da una contemporanea alterazione della micro-architettura scheletrica che portano ad una perdita della resistenza dell'osso, con conseguente aumento del rischio di fratture anche per traumi di lieve entità (1).

I meccanismi ormonali e molecolari che regolano il metabolismo osseo sono piuttosto complessi, specie alla luce delle recenti acquisizioni. L'osteoporosi, dai più vista ancora come naturale conseguenza del processo di invecchiamento, è in realtà una patologia correlata a numerosi fattori.

Il progresso con le sue scoperte ha portato ad un significativo allungamento della vita media ma questo inevitabilmente ha esposto i pazienti a "nuove" condizioni interferenti con la salute dell'osso del loro tessuto scheletrico.

La fisiopatologia dell'osteoporosi è tutt'altro che un capitolo finito ma bensì un libro aperto, che periodicamente dovrà essere aggiornato (2-5).

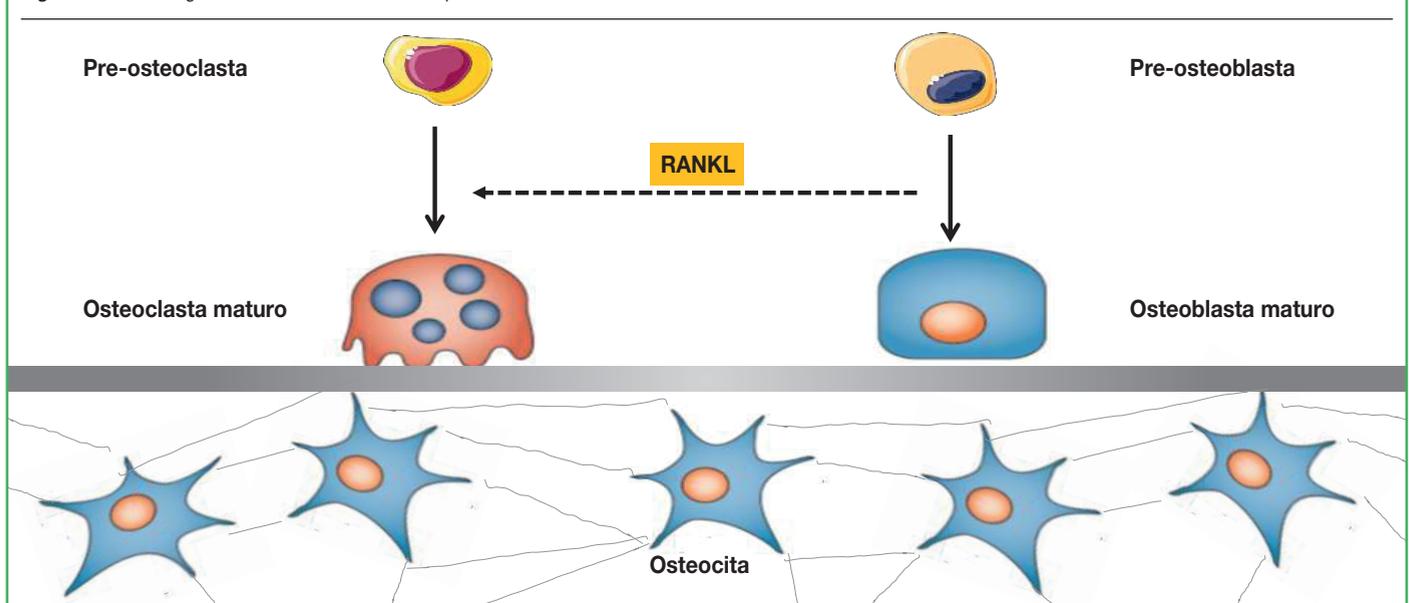
- Il tessuto osseo è programmato per restare sempre giovane. Tutti i meccanismi fisiologici sono infatti regolati in maniera armonica. L'azione delle cellule della linea osteoblastica che sono deputate alla formazione di nuovo tessuto osseo è regolata in base all'attività delle cellule della linea osteocla-

stica protagoniste del processo di riassorbimento osseo. I regolatori di tale meccanismo perfetto sono gli osteociti.

L'osso è sottoposto a continui microtraumi che incidono in particolare sulle aree più rigide, cioè quelle più vecchie. A questo livello gli osteociti mediante il fenomeno dell'apoptosi, che si instaura a valle dei microcrack che colpiscono le aree meno resistenti, liberano grandi quantità di RANKL in grado di innescare il riassorbimento osteoclastico proprio del tessuto "da rinnovare" che sarà poi neoformato dagli osteoblasti (Fig. 1).

- Come in genere si verifica in fisiologia, ogni stimolo d'azione è a sua volta regolato tramite un inibitore. Così il RANKL è fisiologicamente modulato dall'osteoprotegerina (OPG), recettore escsa che blocca l'azione del RANKL. In tal modo il rapporto tra RANKL e OPG diventa fondamentale nella regolazione del riassorbimento osseo e questo rapporto a sua volta appare strettamente regolato dal sistema Wnt. L'attivazione di Wnt stimola da un lato l'azione neoformativa dell'osteoblasta e contemporaneamente lo sbilanciamento del rapporto RANKL/OPG a favore dell'OPG con consensuale blocco anche del riassorbimento osseo. Esistono tuttavia degli inibitori di Wnt, ed in particolare il Dkk1 e la sclerostina, che saranno al contrario in grado di sbilanciare il metabolismo verso una fase fortemente catabolica per la contemporanea mancata stimolazione osteoblastica e sbilanciamento del rapporto RANKL/OPG a favore del RANKL.

Figura 1. Azione regolatrice svolta dal RANKL nei processi di riassorbimento e di neoformazione del tessuto osseo.



In tal modo i rapporti tra i vari regolatori risultano fondamentali per l'omeostasi e la buona salute del tessuto osseo (Fig. 2).

- Studi recenti hanno approfondito il possibile ruolo del pathway di Wnt anche in ambito patologico. Si è visto ad esempio come nel campo delle artriti croniche, la valutazione del Dkk1 permetta la loro differenziazione. Nell'Artrite Reumatoide la presenza di un Dkk1 significativamente elevato rispetto

ai controlli, giustifica le caratteristiche tipicamente distruttive (erosive) di questa forma infiammatoria articolare. Al contrario nell'artropatia psoriasica il Dkk1 risulta addirittura inferiore a quello dei soggetti sani (che stanno quindi in mezzo come un confine tra le due patologie) e fornisce il razionale metabolico anche per il danno di tipo osteo-formativo che contraddistingue questa patologia (6) (Fig. 3).

Figura 2. Pathway regolativo alla base del turn-over osseo evidenziando l'azione dei vari componenti regolativi.

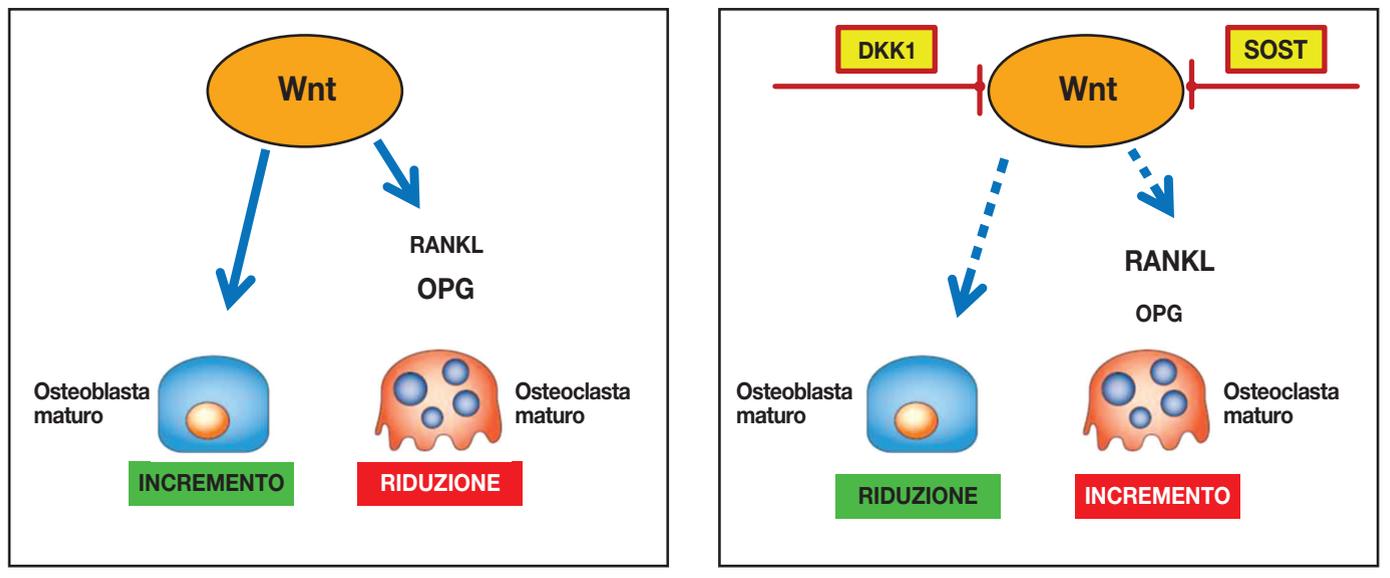
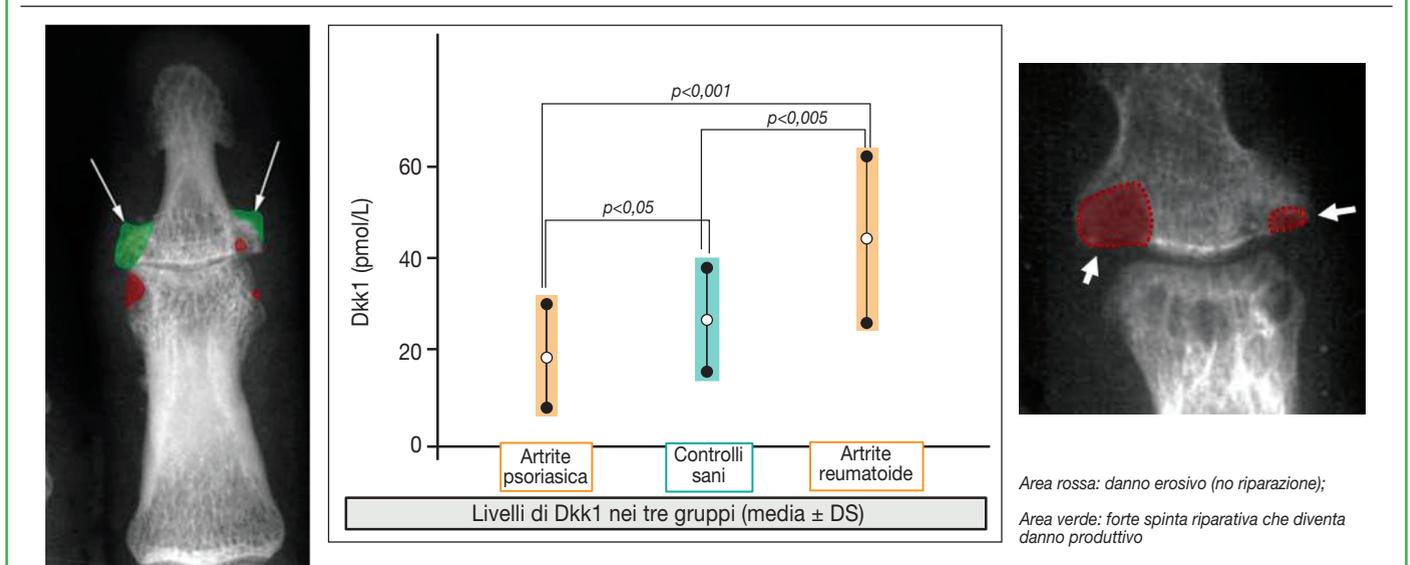


Figura 3. Cambiamenti di concentrazione del Dkk1 associati all'artrite psoriasica, all'artrite reumatoide e nel soggetto sano (Modificata da Gatti D. Clin Rheumatol 2017;36(10):2377-2381).



- La maggior comprensione dei meccanismi alla base della attività delle cellule dell'osso ci permette di comprendere meglio quali siano gli obiettivi dei diversi approcci farmacologici dell'osteoporosi (Fig. 4). Tutto questo apre già ora ed ancor più in futuro la necessità di strutturare la terapia dell'osteoporosi in una vera e propria strategia terapeutica, dove le varie molecole troveranno un razionale per essere usate prima o dopo le une alle altre.

Terapia

I farmaci oggi a disposizione e presenti nella nota 79, hanno tutti adeguata evidenza di protezione dalle fratture osteoporotiche ed il medico deve scegliere caso per caso il farmaco più adatto alle esigenze di ogni singolo paziente sulla base di diversi fattori. Il sesso (ci sono medicinali approvati solo per le donne e altri approvati per entrambi i sessi), l'età (per esempio, alcuni sono più indicati per le donne in post-menopausa giovani, altri per quelle più anziane), la gravità dell'osteoporosi (farmaci per l'osteoporosi severa), la presenza di ulteriori fattori di rischio (per esempio il rischio di cadute), le comorbilità del paziente (alcuni farmaci sono controindicati in condizioni cliniche particolari), ecc (7-9).

Nella figura 5 si evidenziano i farmaci che abbiamo attualmente in commercio e in particolare quelli che assicurano almeno il 50% di azione fratturativa (10). Come abbiamo detto, tuttavia, la scelta del farmaco non può essere solo legata alla percentuale di azione antifratturativa (sulla base di studi mai testa a testa), o all'effetto densitometrico, ma anche ai fattori di rischio clinici presenti nel soggetto da trattare.

In questo caso ci viene in aiuto l'algoritmo DEFRA 79: si tratta di un algoritmo che rappresenta una evoluzione dell'originario FRAX, in cui si valutano da un lato i fattori di rischio clinici e la densitometria e dall'altro i farmaci a disposizione come prima, seconda o terza scelta.

Rispetto al FRAX, Defra è ad oggi più completo in quanto tiene conto della tipologia, del numero di fratture, della familiarità, della entità del fumo, della dose della eventuale terapia con glu-

Figura 4. Livello di azione della cascata regolativa dei vari farmaci già in commercio o di futura commercializzazione.

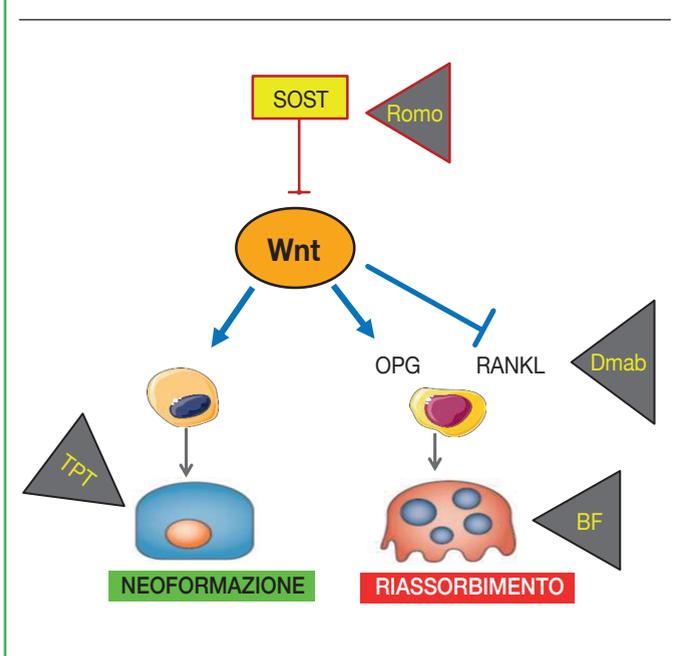
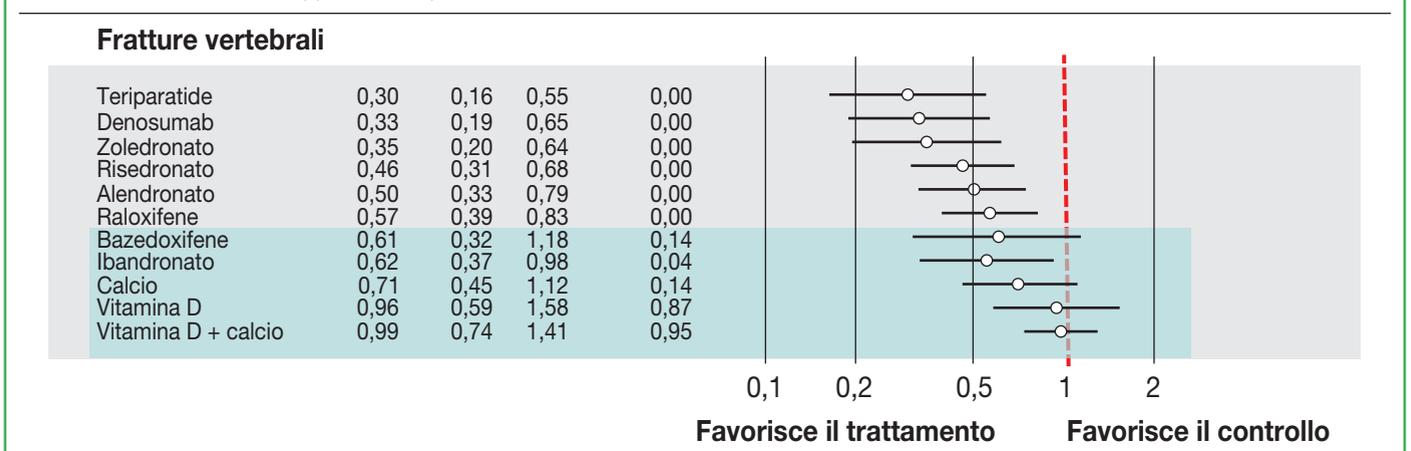


Figura 5. Elenco dei farmaci per l'osteoporosi, sottolineando quelli che hanno un'azione anti-frattura di almeno il 50% (Modificata da Murad et al. J. Clin Endocrinol Meta, June 2012, 97(6):1871-1880).



cocorticoidi, della presenza di connettiviti (e non solo di artrite reumatoide come fa il Frax) e anche della densitometria a livello vertebrale (11) (Figg. 6,7).

Figura 6. Questo grafico evidenzia come la sensibilità del trattamento aumenta considerando sia i valori densitometrici che i fattori di rischio clinici nella scelta del farmaco (Modificata da Kanis JA et al. Osteoporosis Int 2007).

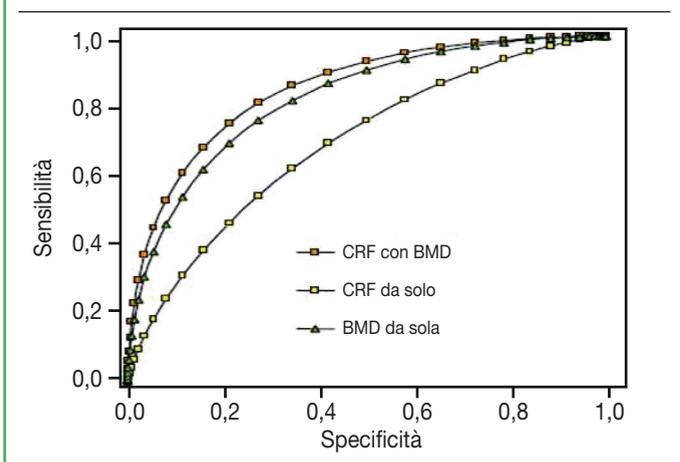
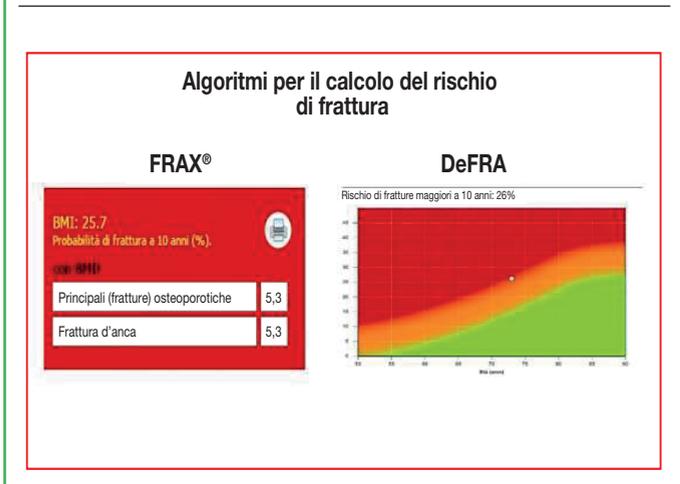


Figura 7. Algoritmi per calcolo del rischio frattura (Modificata da Kanis JA et al. Osteoporosis Int 2007).



Denosumab

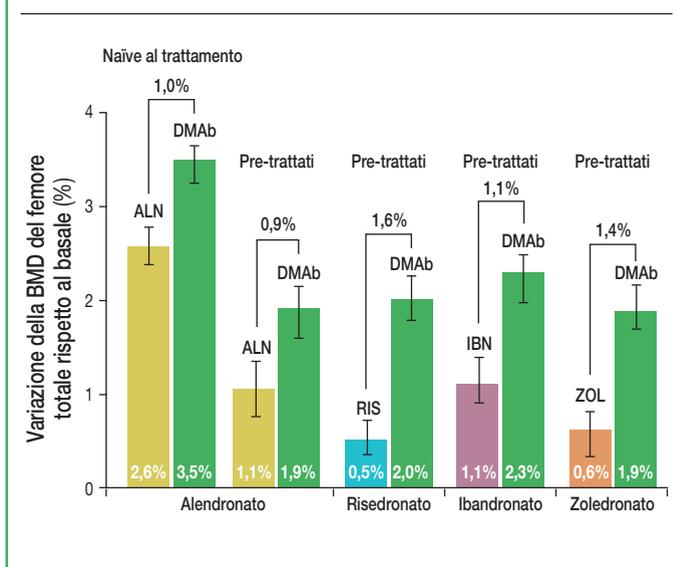
Denosumab è un farmaco biotecnologico di ultima generazione. Esso agisce inibendo il RANKL e quindi come potente antiassorbitivo rappresentando una opzione terapeutica importante nell'osteoporosi e nelle patologie che comportano danni ossei di tipo distruttivo.

Densità minerale ossea

Denosumab, sia nei pazienti naïve sia nei pazienti pre-trattati, è in grado di assicurare un vantaggio in termini di aumento della densità minerale ossea (BMD) superiore a quello offerto da qualsiasi bisfosfonato sia per os che endovena, come dimostrato da vari studi condotti in donne in post-menopausa (12-16) (Fig. 8).

Anche confrontandolo con zoledronato che si somministra una volta l'anno per via endovenosa il denosumab dimostra aumenti densitometrici maggiori. La risposta densitometrica al denosumab, misurata fino a dieci anni, è molto particolare. Oltre all'aumento più evidente dei primi 3-4 anni (che si rileva anche con i bisfosfonati) i pazienti in denosumab mostrano una tendenza continua alla crescita della massa ossea a differenza di quello che avviene con i bisfosfonati dove si raggiunge invece una fase di plateau (16).

Figura 8. Variazione percentuale della densità minerale ossea femorale rispetto al basale con denosumab versus alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato a 12 mesi dall'inizio della terapia (Elaborata da Ref. 12-16).



Riduzione del rischio fratturativo

Ma l'effetto più importante nonché il vero obiettivo della terapia per l'osteoporosi è la riduzione del rischio fratturativo. I dati dello studio FREEDOM (10 anni) evidenziano come il trattamento con denosumab sia in grado di assicurare una bassa incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali mantenuta nel tempo (17).

Una così importante riduzione del rischio di fratture non vertebrali potrebbe essere giustificata dall'effetto "unico" di denosumab sull'osso corticale. Denosumab ha dimostrato di aumentare il volume corticale ed il contenuto minerale osseo a livello del femore, convertendo l'osso corticale trabecolarizzato in osso corticale più denso. L'effetto antifratturativo è costante in tutte le tipologie di pazienti, indipendentemente da età, sesso, deficit densitometrico al basale, precedente trattamento, funzionalità renale e pregressa frattura (14).

Blocco ormonale adiuvante

La terapia ormonale adiuvante porta ad un miglioramento importante della prognosi nel tumore alla mammella e della prostata, ma contemporaneamente comporta un aumento del turnover osseo. Quest'ultimo fatto oltre ad associarsi ad una rapida perdita ossea con conseguente rischio di fratture da fragilità, rende potenzialmente l'osso terreno "fertile" alle cellule neoplastiche. Queste cellule tumorali, una volta nell'osso vanno in fase quiescente (e quindi sono inattaccabili dalle terapie oncologiche) ma con la possibilità di riattivazione di metastasi ossee anche a distanza di anni (18) (Fig. 9). L'uso del denosumab (alla dose normalmente utilizzata nell'osteoporosi) in donne trattate con farmaci inibitori dell'aromatasi si è accompagnato alla riduzione del 50% delle fratture ossee associate, oltre che ad un significativo incremento della densità minerale ossea (19) (Fig. 10). Anche nella po-

polazione di pazienti oncologiche, l'efficacia antifratturativa di denosumab non appare essere influenzata dal rischio fratturativo, ossia da età, peso, funzionalità renale, eventuali precedenti trattamenti, entità della perdita di BMD e fratture pregresse (19,20).

Figura 10. Riduzione del rischio di fratture del 50% nei pazienti che utilizzano denosumab versus placebo (Modificata da Gnant M. et al. Lancet 2015;386(9992):433-43).

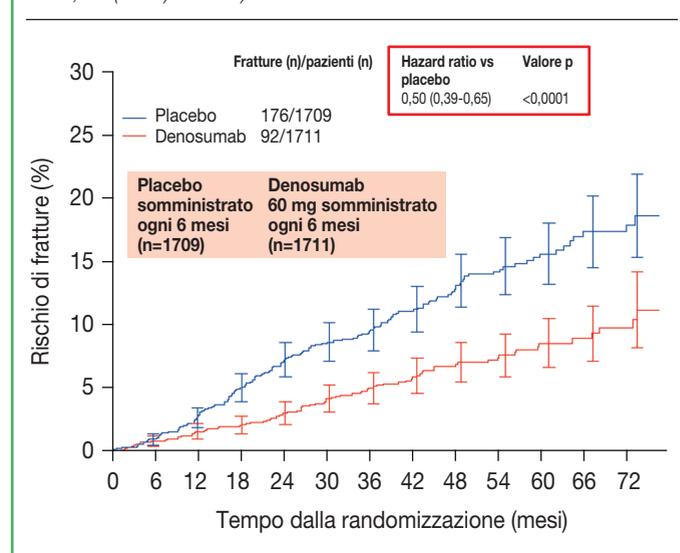
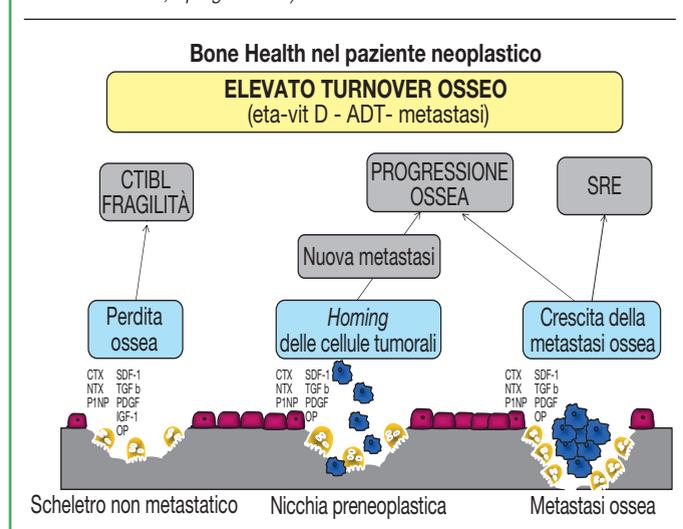


Figura 9. Il blocco ormonale determina un aumento importante del rimodellamento osseo, con aumento di fragilità e di rischio di fratture (Modificata da: Bertoldo F et al. Eds, Bone Metastases from Prostate Cancer, doi10.1007/978-3-319-42327-3, Springer 2017).



Sospensione del denosumab

Ormai è noto che la sospensione del denosumab si associa ad una perdita dei suoi benefici se all'interruzione non si instaura un altro tipo di terapia antiassorbitiva. In tal caso gran parte del guadagno densitometrico conseguito fino a quel momento va tendenzialmente perso. Questa perdita di efficacia all'interruzione di una terapia farmacologica è un fenomeno relativamente comune, osservabile in varia misura con vari farmaci (anabolici ossei, antidepressivi, cortisonici, antipertensivi, antipsicotici e benzodiazepine, ecc). L'anomalia nel mondo dell'osteoporosi è proprio la persistenza per anni nella matrice ossea dei bisfosfonati che assicura per molte molecole un prolungato e spesso vantaggioso "effetto coda". All'interruzione del trattamento con alendronato, per esempio, non si osserva una rapida perdita di massa ossea a livello del rachide lombare; solo dopo almeno 2 anni di vacanza terapeutica si è rilevata una differenza clinicamente significativa (>2%) rispetto alla BMD di individui rimasti in terapia. Nel caso di denosumab (ma ad esempio anche di teriparatide) se l'interruzione non è accompagnata dall'avvio di una nuova terapia (antiassorbitiva) si andrà incontro a perdita ossea

accelerata. Questo fenomeno, atteso, farà perdere gran parte di quello guadagnato con un effetto più evidente nei soggetti naïve ad un trattamento con bisfosfonati (21).

Per quanto riguarda la sicurezza gli effetti collaterali, valutati a dieci anni, gli studi hanno evidenziato un ottimo rapporto rischio-beneficio, con un numero estremamente ridotto di casi di ONJ, fratture atipiche e ipocalcemia. Sulla base dei risultati dello studio FREEDOM (17) il denosumab è l'unico farmaco che potrebbe essere usato nei pazienti con insufficienza renale severa, dove i bisfosfonati sono invece controindicati.

Terapia sequenziale

Come già accennato grazie alla disponibilità di farmaci con azioni metaboliche differenti non si deve più ragionare in termini di terapia dell'osteoporosi ma bensì di strategia terapeutica specialmente nei pazienti affetti da forme severe di osteoporosi. In quest'ottica oltre a identificare l'approccio più indicato per ciascun paziente diventa centrale anche scegliere quale sequenza utilizzare nella scelta dei farmaci per far sì di ottenere il meglio possibile da ciascuna molecola.

Bibliografia

1. Riggs BL, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995;17(Suppl 5):505S-511S.
2. Francis RM, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2008;19:895-903.
3. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:797-800.
4. Johnston CC, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991;324:1105-1109.
5. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int* 1990; 1:56-60.
6. Fassio A, Idolazzi L, Viapiana O, Benini C, Vantaggiato E, Bertoldo F, Rossini M, Gatti D. In psoriatic arthritis Dkk1 and PTH are lower than in rheumatoid arthritis and healthy controls. *Clinic Rheumatol* 2017;36(10): 2377-2381.
7. Melton LJ, Riggs BL. Epidemiology of age-related fractures. In: The Osteoporotic Syndrome: Detection. *Prevention and Treatment* 1983:45-72.
8. Melton LJ, Chrischilles EA. Perspective: How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7(9):1005-1010.
9. Hansen MA, Overgaard K. No secular increase in the prevalence of vertebral fractures due to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1992;2(5):241-246.
10. Murad MH et al. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1871-1880.
11. Kanis JA et al. The use of clinical risk fracture enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and woman. *Osteoporosis Int* 2007;18(8):1033-1046.
12. Brown JP et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153-161.
13. Kendler DL et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):72-81.
14. Recknor C et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 2013;121(6):1291-1299.
15. Roux C et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone* 2014;58:48-54.
16. Miller PD et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(8):3163-3170.
17. Ferrari S. Further non vertebral fracture reduction beyond 3 years for up to 10 years of deno-sumab treatment. *J Clinical Endocrinol Metab* August 2019;104(8):3450-3461.
18. Bertoldo F et al. Edts. *Bone Metastasis*. Elsevier 2016.
19. Gnant M et al. Adjuvant denosumab in breast cancer a multi center, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386(9992): 433-443.
20. McClung MR et al. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* 2017;28(5):1723-1732.
21. Suzuki T et al. Denosumab significantly improves lumbar spine bone mineral density more in treatment-naïve than in long-term bisphosphonate-treated patients. *Bone Reports* 2018;8:110-114.

Il trattamento con metotrexato: perché è ancora così importante?

10 domande e risposte pratiche per conoscere il farmaco

Ombretta Viapiana, Davide Gatti

UOC Reumatologia, Università di Verona

Riassunto

In questo articolo cercheremo di dare una risposta a 10 quesiti rilevanti nella pratica clinica sul metotrexato (MTX).

- La supplementazione con acido folico è sempre necessaria e a cosa serve?
- Una volta che un paziente con artrite reumatoide inizia il farmaco biotecnologico è veramente ancora necessario mantenere il trattamento con MTX?
- Come posso distinguere un'interstiziopatia da MTX dal danno polmonare legato alla malattia?
- Posso utilizzare il metotrexato come steroid-sparing?
- È meglio utilizzare il farmaco per via orale (OS) o per via parenterale?
- Esiste un'associazione tra l'uso del metotrexato e l'insorgenza di neoplasie?
- Il mio paziente mi dice che inizia ad avere la nausea già quando vede la scatola del farmaco, può essere vero e cosa posso fare?
- Posso consigliare di fare vaccini ad un paziente che assume metotrexato?
- Il paziente che assume metotrexato è a maggior rischio di contrarre il Covid-19?
- Ogni quanto tempo devono essere fatti gli esami di monitoraggio e quali sono necessari?

La supplementazione con acido folico è sempre necessaria e a cosa serve? (1)

È sempre necessario supplementare con acido folico o acido folinico i pazienti che avviano un trattamento con MTX. Numerosi studi e metanalisi hanno infatti dimostrato che l'aggiunta di acido folico/folinico è in grado di ridurre alcuni degli effetti collaterali più comuni del metotrexato. In particolare è in grado di ridurre l'epatotossicità del farmaco (che è uno dei motivi principali per i quali i clinici sospendono il trattamento) dell'80% rispetto a chi non lo assume. È interessante notare, inoltre, come la supplementazione determini in alcune casistiche anche una riduzione degli effetti gastrointestinali (circa 25% di riduzione del rischio relativo in una metanalisi della Cochrane) tra cui la nausea, che è la causa principale di auto-sospensione da parte del paziente nonché l'evento avverso più comune descritto in letteratura e nella real life. Ma quanto acido folico dobbiamo somministrare e dopo quanto dalla somministrazione del meto-

trexato? In letteratura i dati sono concordanti nel definire come dose ideale quella tra i 5 e i 10 mg di acido folico a settimana. Non esistono evidenze che dosi maggiori determinino vantaggi ulteriori. Per quanto riguarda la tempistica, negli studi l'acido folico/folinico è stato somministrato tra le 24 e le 48 ore dopo il metotrexato.

Una volta che un paziente con artrite reumatoide inizia un farmaco biotecnologico è veramente ancora necessario mantenere il trattamento con MTX? (2-5)

In un paziente con artrite reumatoide (AR), quando si avvia una terapia con biologici è necessario, a meno che vi siano controindicazioni o intolleranze o eventi avversi, mantenere il trattamento di associazione con il MTX. Le raccomandazioni dell'EULAR specificano di aggiungere al MTX un trattamento con biologici o JAK inibitori e non di sostituire il csDMARD con un biotecnologico. Gli studi registrativi hanno infatti dimostrato

come la terapia di associazione sia in grado di ridurre in maniera significativamente maggiore rispetto al MTX da solo o al biologico da solo la progressione radiografica dell'AR. Questo è vero per la maggior parte dei farmaci biotecnologici con l'eccezione degli inibitori dell'IL6 dei JAK inibitori. Con questi farmaci l'effetto clinico e radiografico della terapia di associazione è risultato sovrapponibile a quello del biotecnologico da solo. Dati da registro tuttavia indicano che chi ha assunto la terapia di associazione ha avuto una *retention rate* maggiore anche per i farmaci inibitori dell'IL6.

La questione è differente nelle altre forme di artrite ed in particolare nell'artrite psoriasica ed enteropatica nelle quali l'aggiunta del MTX non ha determinato vantaggi clinico-strumentali ma avrebbe un ruolo, perlomeno nei pazienti in terapia con farmaci chimerici come l'infliximab, nel ridurre lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti contro il farmaco.

Come posso distinguere un'interstiziopatia da MTX dal danno polmonare legato alla malattia? (6-8)

C'è spesso una certa confusione tra danno polmonare indotto da MTX e interstiziopatia polmonare dovuta alla patologia reumatica (in particolare i dati sono nell'AR). Questo fatto tende a produrre una diffidenza sull'utilizzo del MTX nei soggetti con problematica polmonare pre-esistente. È importante prima di tutto chiarire che si tratta di due condizioni patologiche completamente differenti seppure la clinica, molto spesso caratterizzata da tosse secca non produttiva e/o dispnea da sforzo e talvolta febbre, è purtroppo comune (Tab.I).

Tabella I.

	Malattia polmonare indotta da MTX	Interstiziopatia polmonare da AR
Esordio prevalente	Polmonite interstiziale acuta o subacuta ed effusione pleurica	Andamento cronico progressivo
Prevalenza	0,3-11,6%	Clinica 3-5% Radiografica 20-70%
Aspetto radiografico	NSIP	UIP
Broncolavaggio alveolare	Pattern linfocitario prevalente	Pattern neutrofilico prevalente
Necessità sospensione MTX	Sì (+ terapia steroidea)	No

La diagnosi differenziale viene fatta combinando caratteristiche cliniche e strumentali. Può avere importanza anche valutare l'evoluzione delle lesioni nel tempo e in questa prospettiva è importante ricordare l'importanza dell'esecuzione di una radiografia del torace prima di avviare il trattamento.

La malattia polmonare indotta da MTX può manifestarsi come polmonite interstiziale acuta o subacuta ed effusione pleurica. In rari casi è stata descritta l'insorgenza di fibrosi polmonare, che può insorgere in qualsiasi momento durante la terapia anche se è più frequente nel primo anno di trattamento. È stata descritta utilizzando qualsiasi dosaggio di MTX, anche quelli bassi. La frequenza del fenomeno è molto variabile, a seconda delle casistiche, ed è compresa tra lo 0,3 e l'11,6%. Dal punto di vista radiografico la stragrande maggioranza dei pazienti presenta un quadro di NSIP (non-specific interstitial pneumonia) con infiltrati sia interstiziali che alveolari. Al broncolavaggio alveolare la popolazione cellulare isolata è prevalentemente costituita da linfociti. In questi casi viene consigliata la sospensione del MTX e l'utilizzo di glucocorticoidi fino a risoluzione del quadro clinico. Non sempre le lesioni risultano completamente reversibili.

L'interstiziopatia polmonare da AR è invece presente in una notevole percentuale di pazienti: manifestazioni cliniche conclamate si verificano solo nel 3-5% della popolazione affetta da AR ma alterazioni radiografiche sono visibili nel 20-70% dei casi. L'andamento è generalmente cronico e si manifesta soprattutto nei pazienti più anziani, di sesso maschile, fumatori, con malattia più attiva e con positività del fattore reumatoide e/o anti CCP. Si stanno inoltre studiando potenziali biomarcatori (ad esempio isoforme degli anti-CCP e HSP90) che possano essere utilizzati per la diagnosi e il monitoraggio della patologia. Dal punto di vista radiografico l'interstiziopatia polmonare da AR è caratterizzata prevalentemente da un quadro di UIP (usual interstitial pneumonia) con infiltrati soprattutto a livello basale e periferico. Al lavaggio broncoalveolare il pattern è generalmente neutrofilico. Studi recenti dimostrano come il trattamento con MTX non solo non aumenta il rischio di sviluppare questa interstiziopatia polmonare, ma anzi al contrario ne ritarda l'insorgenza grazie ad un maggior controllo della malattia reumatica. Infine, nei pazienti che hanno già sviluppato l'interstiziopatia da AR vi sono evidenze che il trattamento con MTX o leflunomide e steroide possano avere un effetto positivo.

Ha senso utilizzare il MTX come steroid-sparing? (9-10)

L'uso del MTX come "risparmiatore" di steroide è molto diffuso in varie patologie reumatiche e non solo. L'utilizzo più codificato per

quanto riguarda le patologie reumatiche è sicuramente nella polimialgia reumatica in cui lo steroide, seppur a dosi variabili, viene utilizzato continuativamente per mesi. Le raccomandazioni delle società scientifiche suggeriscono l'introduzione del MTX (dosi 7,5-10 mg/settimana nei trials clinici) in associazione al glucocorticoide per pazienti con comorbidità che limitino l'utilizzo di dosi anche moderate e/o prolungate di steroide (ad esempio i soggetti diabetici o affetti da osteoporosi) o che abbiano avuto effetti collaterali da steroide o in caso di recidiva di malattia. Studi osservazionali hanno evidenziato come nella pratica clinica vengano utilizzati dosaggi di MTX anche superiori rispetto a quelli dei 4 studi randomizzati pubblicati in letteratura senza eventi avversi di rilievo.

È meglio utilizzare il farmaco per os o per via parenterale? (11)

La somministrazione per via parenterale, ove percorribile, è migliore. Con i limiti di una variabilità individuale, la biodisponibilità del MTX somministrato oralmente non viene ridotta dal cibo. Tuttavia, dal punto di vista farmacocinetico nella somministrazione orale si verifica un effetto plateau tale per cui dosi superiori ai 15 mg/settimana non determinano un incremento parallelo della concentrazione ematica, cosa che invece avviene per la somministrazione parenterale, sia essa intramuscolo (IM) o sottocute (SC).

Esiste un'associazione tra l'uso del metotrexato e l'insorgenza di neoplasie? Posso usare MTX in un paziente che ha già avuto un tumore? (12-14)

Non vi è alcun tipo di evidenza che il MTX possa aumentare il rischio di neoplasie solide. Al contrario è stato osservato come il miglior controllo della flogosi indotta dal farmaco possa ridurre il rischio di sviluppare eteroplasie in corso di malattie infiammatorie croniche.

Sono stati tuttavia descritti dei disordini linfoproliferativi e dei linfomi insorti in pazienti che assumono MTX ed altri agenti immunosoppressivi da molti anni. Si tratta di un evento molto raro che è stato specificatamente classificato, a distinguerlo dagli altri linfomi, dall'organizzazione mondiale della sanità negli ultimi anni. È stato osservato che queste neoplasie insorgono più frequentemente in soggetti di sesso femminile, anziani, affetti da AR spesso di lunga data e con positività sierologica per infezione da *Epstein-Barr*. Possono coinvolgere vari tipi cellulari, sia linfociti B che linfociti T che Natural Killer anche se nella maggior parte dei casi si tratta di linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma di Hodgkin. La caratteristica peculiare di

questi disordini linfoproliferativi è che in una buona percentuale dei casi (dal 30% fino al 70% in letteratura) regredisce spontaneamente con la sola sospensione del MTX e non necessita di ulteriore terapia. Nei casi in cui con la sospensione non si verifichi la regressione spontanea vengono utilizzati gli schemi chemioterapici abituali con prognosi molto buona. La clinica ed il laboratorio sono del tutto simili a quelli dei linfomi tradizionali e caratterizzati tipicamente da febbre e linfadenopatia, la biopsia diventa essenziale per la diagnosi.

Per quanto riguarda invece l'uso del MTX nei pazienti che hanno già avuto una neoplasia, se in passato vi erano molti dubbi in proposito, oggi le cose sono cambiate. Una spinta in questo senso è venuta dalla necessità di gestire le manifestazioni reumatologiche che insorgono in corso di terapia con checkpoint inhibitors, una nuova classe di farmaci utilizzata in molti tipi di tumore in tutti gli stadi di malattia e che rappresenta la base dell'immunoterapia delle neoplasie. L'uso di questi farmaci comporta nelle casistiche di real-life la comparsa di manifestazioni reumatologiche di vario genere tra cui artralgie infiammatorie, artriti e connettiviti con una percentuale fino al 20% dei casi trattati. In mancanza di una risposta clinica ai sintomatici o allo steroide a basse dosi, le raccomandazioni delle società scientifiche suggeriscono di utilizzare proprio in questi pazienti con neoplasia, un DMARD convenzionale ed in particolare il MTX anche solo per risparmiare sulla dose di steroide.

Il mio paziente mi dice che inizia ad avere la nausea già quando vede la scatoletta del farmaco. Può essere vero e cosa posso fare? (15-16)

Sì, il problema esiste ed è reale. Viene definita come nausea anticipatoria. Il paziente può cominciare ad avvertire i sintomi correlati al farmaco come la nausea e il malessere ma, nel caso dei bambini ed adolescenti, avere anche alterazioni del comportamento all'avvicinarsi del momento della somministrazione del farmaco. Soprattutto nei bambini e negli adolescenti, in cui non tutti i farmaci sono utilizzabili e di conseguenza può essere particolarmente importante poter continuare il trattamento con MTX sono stati fatti, con successo, dei tentativi con tecniche di distrazione e terapia cognitivo-comportamentale che hanno permesso il proseguimento o la ripresa del farmaco.

Posso consigliare di fare vaccini ad un paziente che assume MTX? (17-18)

In generale è consigliabile, quando possibile, programmare la somministrazione dei vaccini prima di avviare una terapia im-

munosoppressiva soprattutto se coinvolge le cellule B. È inoltre importante considerare il tipo di vaccino somministrato. L'immunizzazione con vaccini contenenti virus vivi non è generalmente raccomandata in corso di terapia con qualsiasi immunosoppressore compreso il MTX. Se il trattamento con immunosoppressore non è ancora stato avviato, bisognerebbe comunque attendere almeno 4 settimane prima di cominciare la terapia. Da sottolineare come il dosaggio di MTX ritenuto immunosoppressivo dalle raccomandazioni del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sia pari a dosi di MTX $\geq 0,4$ mg/kg/settimana che corrispondono a 20 mg/settimana per un soggetto di 50 kg. Anche i vaccini vivi-attenuati dovrebbero essere somministrati con estrema cautela.

L'altro punto da considerare è se il trattamento con MTX possa influenzare l'attecchimento del vaccino stesso. Per quanto riguarda il vaccino più utilizzato e diffuso, quello dell'influenza, i dati risultano contrastanti. In generale, il titolo anticorpale è risultato inferiore nei soggetti che assumevano terapia con MTX ma sufficiente per proteggere dall'infezione. Proprio per questo motivo non vi è accordo tra gli esperti se sia necessario sospendere il MTX prima della inoculazione del vaccino dell'influenza: alcuni autori consigliano una sospensione per due settimane prima e due settimane dopo mentre altri suggeriscono di proseguire la terapia per evitare una "riaccensione" della patologia reumatica di base.

Per quanto riguarda la vaccinazione per SARS-COV2 le società scientifiche concordano da un lato nel raccomandare la vaccinazione nei pazienti in terapia, dall'altro nel consigliare di saltare la somministrazione dopo l'esecuzione del vaccino. Secondo alcuni autori potrebbe essere indicato mantenere sospesa la terapia con MTX ma questo non può prescindere da un attento esame del rapporto costo/beneficio nel singolo paziente alla luce di un possibile flare di malattia.

Il paziente che assume MTX è a maggior rischio di contrarre il Covid-19 o di avere un decorso clinico peggiore una volta contratta l'infezione? (19)

È stato molto discusso e sono stati pubblicati dati con-

trastanti in questi mesi se i malati affetti da patologia reumatica fossero a maggior o minor rischio di contrarre l'infezione da Covid-19 rispetto alla popolazione generale e se i farmaci potessero contribuire a questo rischio. Facendo una sintesi della letteratura più aggiornata è possibile stabilire che i pazienti affetti da patologia reumatica siano da definirsi a maggior rischio di contrarre l'infezione con una prevalenza maggiore nei soggetti con malattie del connettivo rispetto a quelli con artriti croniche. L'infezione si verifica più frequentemente ed ha un decorso più severo ed una prognosi peggiore in chi ha già un pre-esistente coinvolgimento polmonare. Dibattuto invece il ruolo specifico dei farmaci tra cui il MTX. Da una recente analisi che ha riguardato 9300 pazienti affetti da diverse malattie reumatiche che hanno contratto il Covid-19 è emerso come a fronte di una maggior prevalenza dell'infezione, si trattasse soprattutto di forme lievi probabilmente proprio per l'uso dei farmaci di fondo (utilizzati nel 70% circa della casistica, in primis il MTX) e dei biologici.

Ogni quanto tempo devono essere fatti gli esami di monitoraggio e quali sono necessari? (20)

Durante il trattamento dell'AR e dell'artrite psoriasica la scheda tecnica del farmaco raccomanda il monitoraggio di emocromo, transaminasi e funzione renale ogni 1-2 mesi. Viene eseguito un monitoraggio più frequente all'inizio della terapia o quando il dosaggio viene modificato o in seguito al riscontro di anomalie ai controlli precedenti. È importante escludere, prima dell'avvio della terapia con MTX, la presenza di un'epatite cronica B o C che non necessariamente controindica in maniera assoluta il trattamento ma che impone una gestione congiunta con epatologo/infettivologo e monitoraggio laboratoristico più frequente e più ampio. Prima dell'avvio della terapia viene consigliata anche l'esecuzione di una radiografia del torace per studiare la situazione polmonare.

Bibliografia

1. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(5):CD000951.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–699. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655.
3. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
4. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3:e000397. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000397.
5. Hiltunen J, Parmanne P, Sokka T et al. Immunogenicity of subcutaneous TNF inhibitors and its clinical significance in real-life setting in patients with spondyloarthritis. *Rheumatol Int* 2021 Aug 6. doi: 10.1007/s00296-021-04955-8.
6. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open* 2019;9:e028466.
7. Dawson JK, Quah E, Earnshaw B. Does methotrexate cause progressive fibrotic interstitial lung disease? A systematic review. *Rheumatol Int* 2021;41:1055-1064.
8. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J et al. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Front Med* 2019;6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238.
9. Dejaco C, Singh YP, Perel P et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1799-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207492.
10. Quartuccio L, Gregoraci G, Isola M et al. Retrospective analysis of the usefulness of a protocol with high-dose methotrexate in polymyalgia rheumatica: Results of a single-center cohort of 100 patients. *Geriatr Gerontol Int* 2018;18:1410-1414.
11. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses >15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1549-1551.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. Revised 4th ed., IARC Publications 2017; pp. 443-464.
13. Tokuhira M, Tamaru J, Kizaki M. Clinical management for other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *J Clin Exp Hematopat* 2019;59:72-92.
14. Kostine M, Finckh A, Bingham CO et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2021;80:36-48.
15. Amaral JM, Menezes Brito MJ, Kakehasi AM et al. High frequency of methotrexate intolerance in longstanding rheumatoid arthritis: using the methotrexate intolerance severity score (MISS). *Adv Rheumatol* 2020;60:43. doi: 10.1186/s42358-020-00145-5.
16. Kyvsgaard N, Thastum M, Mikkelsen TS et al. Coping strategies and anxiety in association with methotrexate-induced nausea in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2020;40:591-598. doi: 10.1007/s00296-020-04520-9.
17. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 2019;5:e001035.
18. Furer V, Rondaan C, Heijstek MV et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39-52.
19. Hausmann JS, Kennedy K, Simard JF et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Immediate effect of the COVID-19 pandemic on patient health, health-care use, and behaviours: results from an international survey of people with rheumatic diseases. *Lancet Rheumatol* 2021 Jul 22. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00175-2.
20. RCP methotrexate https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000040_019888_RCP.pdf&sys=mb0b113.

Risultati della Survey Nazionale Insufficienza Venosa – Su.N.I.V

Studio osservazionale multicentrico in pazienti con malattia varicosa degli arti inferiori in trattamento con l'associazione Diosmina, Esperidina e Troxerutina

Francesco Mezzasalma*, Gianfranco Nero**, Su.N.I.V. Survey Group***

*Fondazione Don Gnocchi IRCCS H. Santa Maria Nascente – H. Palazzolo – Milano

**Angiочirurgo-Flebologo ASL Roma 1

Introduzione

La Malattia Venosa Cronica (MVC) rappresenta un quadro clinico caratterizzato da alterazioni morfofunzionali multi-distrettuali che coinvolge prevalentemente il sistema venoso superficiale e profondo degli arti inferiori. Tale condizione clinica assume una rilevanza peculiare dal punto di vista epidemiologico e socio-sanitario essendo molto diffusa in tutta la popolazione ma maggiormente nel sesso femminile con una prevalenza che raggiunge il 50-55% (1). Le manifestazioni cliniche dell'insufficienza venosa cronica sono molteplici e possono essere legate ad alterazioni strutturali, di tipo dilatativo od ostruttivo, e ad alterazioni di tipo funzionale. La stasi circolatoria, favorita da particolari condizioni, come la stazione eretta prolungata, il sovrappeso o le disfunzioni della pompa venosa, determina una ipertensione venosa distrettuale ed un'alterazione della permeabilità venulo-capillare che comporta edema ed imbibizione interstiziale, alterazioni delle strutture cellulari endoteliali e l'avvio di processi infiammatori a carico delle pareti venose e delle valvole. Questo si traduce nella progressiva formazione di edema interstiziale e l'instaurarsi di un circolo vizioso a cui contribuisce anche una compromessa omeostasi tissutale, l'accumulo di depositi pericapillari di fibrina e l'alterazione della componente connettivale dei vasi e dei tessuti circostanti (2,3). L'esame clinico, coadiuvato in prima istanza dall'ecocolordoppler venoso, permette di inquadrare le varie fasi dell'insufficienza venosa:

I Fase: insufficienza venosa lieve: iniziale comparsa dei sintomi.

II Fase: insufficienza venosa moderata: stato pre-varicoso, varici, edema.

III Fase: insufficienza venosa grave: edema persistente, turbe trofiche (dermatiti, eczemi, ulcere flebostatiche), eventuali complicanze (TVS, TVP, SPT) (4).

Il trattamento dell'insufficienza venosa deve essere adattato al singolo paziente in base a clinica, sintomatologia e stile di vita. In generale è possibile individuare un duplice approccio terapeutico, uno di tipo conservativo basato su terapia farmacologica, elastocompressione e correzione dello stile di vita, l'altro di tipo aggressivo, da riservare ai casi più gravi, che utilizza differenti strategie di trattamento (stripping, flebectomie, laser, radiofrequenza, scleroterapia).

Le Linee Guida Nazionali del Collegio Italiano di Flebologia raccomandano la terapia medica mirata al miglioramento del tono venoso, della stasi microcircolatoria, della permeabilità capillare e dell'infiammazione delle pareti venose, in tutti gli stadi della malattia venosa, ricordando l'importanza dell'utilizzo sin dai primi stadi della malattia e come coadiuvante nei trattamenti chirurgici, endovascolari e compressivi (1).

Le conoscenze sempre più approfondite degli elementi fisiopatologici caratterizzanti il tono e l'ipertensione venosa, la microangiopatia da stasi e gli eventi infiammatori della parete endoteliale e del sistema valvolare venoso ai quali si assiste in corso di MVC hanno consentito la selezione di prodotti di origine naturale e sintetica mirati al trattamento di tutti gli stadi della malattia venosa cronica. I farmaci cosiddetti flebotropi mostrano diverse azioni sia a livello del macrocircolo che del microcircolo; essi rappresentano la categoria maggiormente utilizzata, per il controllo della sintomatologia, dell'evoluzione della malattia e delle sue complicanze. Le evidenze scientifiche suggeriscono l'efficacia del trattamento basato sull'impiego di bioflavonoidi polifenoli vegetali con comprovata azione flebotonica, antiedemigena, antiflogistica. Essi difatti presentano un'azione diretta sul tono venoso attraverso un meccanismo stabilizzante il connettivo interstiziale e la parete capillare e sulla sintesi dei mediatori dell'infiammazione (5).

La diosmina, l'esperidina e la troxerutina sono i flavonoidi più utilizzati e diversi studi clinici hanno dimostrato che la loro efficacia in associazione è di gran lunga superiore rispetto all'utilizzo della molecola singolarmente; esse, infatti, mostrano un'attività sinergica diretta a livello della parete e del tono venoso, sulla permeabilità capillare, sul microcircolo e sul sistema linfatico, con globale miglioramento dell'omeostasi micro-vasculo-tissutale (6). Il flebotropo Triade® è una formulazione a base di Diosmina (300 mg), Esperidina (100 mg) e Troxerutina (300 mg), con un dosaggio doppio di Esperidina rispetto agli altri flebotropi presenti sul mercato, che consente di massimizzare l'efficacia delle singole molecole sfruttandone l'azione sinergica, ottimizzando la compliance del paziente grazie alla monosomministrazione giornaliera. È stato difatti dimostrato un duplice meccanismo d'azione di Triade®: flebotonico e biologico-strutturale sulla parete dei vasi, nonché un'azione diretta sui mediatori dell'infiammazione, bloccando la

cascata infiammatoria attraverso l'inibizione dell'enzima prostaglandina-endoperossido sintasi, ciclossigenasi responsabile della sintesi delle prostaglandine e del trombassano A2.

L'effetto responsabile dell'azione flebotonica di Triade® sembra riconducibile alla capacità di questa associazione di inibire selettivamente le Catecol-O-Metil-Transferasi (COMT) presenti a livello della parete venosa, che porta ad una riduzione del metabolismo della noradrenalina aumentandone la disponibilità a livello dei recettori adrenergici e prolungando in tal modo l'effetto vasocostrittore sulla parete vasale. Tale azione è stata dimostrata su frammenti di safene umane sottoposti ad ipertermia (40° C) evidenziando a seguito della somministrazione di Triade® a dosaggio terapeutico un incremento del 82% della risposta contrattile allo stimolo noradrenergico.

Parallelamente, la sua azione biologico-strutturale diretta sulla parete del vaso, intesa come capacità di ripristinare la normale permeabilità alterata dalla patologia venosa, è stata dimostrata su cellule endoteliali di vasi umani. Triade® sempre a dosaggio terapeutico ripristina la permeabilità vasale, indotta dalla somministrazione overnight dell'induttore di permeabilità Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF) (7).

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale multicentrico in pazienti con varici sintomatiche da reflusso di grande safena in trattamento con il flebotropo Triade®.

Nello studio sono stati arruolati in 41 centri differenti complessivamente 989 pazienti in trattamento con il flebotropo Triade®, al dosaggio di 1 compressa/die. Il gruppo era costituito da 726 femmine (73,4%) e 263 maschi (26,6%), di età media di 56 anni (Tab. I). Tutti i pazienti sono stati osservati per 30 giorni.

Sono stati analizzati:

- sintomi: dolore, gonfiore, senso di peso, bruciore, utilizzando il Venous Clinical Severity Score (VCSS) (SCORE 1-3).
- segni clinici: edema della caviglia, edema del polpaccio, segni di congestione venosa (nessuna, vene reticolari, varici).
- parametri strumentali, mediante ecocolordoppler con l'ausilio della manovra di Valsalva e dello squeezing, quali il reflusso assiale di grande safena al terzo medio di coscia e diametro assiale di grande safena al terzo medio di coscia.

Ciascun parametro preso in oggetto è stato valutato all'inizio dell'osservazione (T0), dopo 15 giorni (T1) e dopo 30 giorni (T2), valutando le differenze statisticamente significative tra le medie dei punteggi ($p < 0,05$).

Alla prima valutazione è stato registrato anche l'eventuale utiliz-

Tabella I. Principali caratteristiche demografiche del gruppo di studio esaminato.

	Gruppo Triade®
N	989
Sesso, n (%)	
F	726 (73,4%)
M	263 (26,6%)
Età, mediana (IQR)	56 (46-68)
Età, media (SD)	56 (15)
Elastocompressione	
• assente	313 (31,7%)
• 12-15 mmHg (70 den)	229 (23,1%)
• 18 mmHg (140 den)	302 (30,5%)
• >20 mmHg	145 (14,7%)
(I o II classe di compressione)	

IQR=intervallo interquartili, SD= deviazione standard

zo di elastocompressione, monitorato anche nelle due successive visite: la percentuale di utilizzo di calza elastica è stata del 68,3% nel gruppo Triade®.

Sono stati esclusi dall'osservazione pazienti in terapia con altri flebotropi, sottoposti a trattamento chirurgico flebologico, in gravidanza o allattamento e con ipersensibilità ai componenti.

Nella tabella II sono riportate le caratteristiche principali relativamente a segni, sintomi e parametri strumentali al momento della prima valutazione (T0). Come si evince, il punteggio medio attribuito a ciascun sintomo è stato di 1,7 per il dolore, 1,9 per il gonfiore, 2,0 per il senso di peso e 1,6 per il bruciore. L'edema alla caviglia mostrava valori medi di 24,6 cm e quello del polpaccio 36,4 cm. Inoltre, in 307 pazienti (31%) si apprezzavano vene reticolari, in 574 (58,1%) si apprezzavano varici e in 108 pazienti (10,9%) non si apprezzava alcun segno di congestione venosa. Infine, la valutazione dei parametri strumentali ha mostrato punteggi, rispettivamente con Valsalva e con squeeze, di reflusso assiale di grande safena al terzo medio di coscia, a destra pari a 9,3 e 9,0 e a sinistra pari a 10,3 e 9,9; il diametro assiale di grande safena al terzo medio di coscia ha mostrato punteggi medi di 9,2 a destra e di 9,5 a sinistra.

Risultati

I pazienti in trattamento con Triade® 1 compressa/die hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo di sintomi (dolore, gonfiore, senso di peso e bruciore), dei segni quali edema

Tabella II. Segni, sintomi e parametri strumentali valutati a T0.

Gruppo Triade®	
N=989	
SINTOMI	
Dolore, media (SD)	1,7 (0,7)
Gonfiore, media (SD)	1,9 (0,7)
Senso di peso, media (SD)	2,0 (0,7)
Bruciore, media (SD)	1,6 (0,7)
SEGNI	
Edema caviglia, cm, media (SD)	24,6 (4,1)
Edema polpaccio, cm, media (SD)	36,4 (5,7)
Tipo di congestione venosa, n (%)	
nessuna	108 (10,9%)
solo vene reticolari	307 (31,0%)
varici	574 (58,1%)
PARAMETRI STRUMENTALI	
Reflusso assiale di grande safena al terzo medio di coscia	
Squeeze, DX, media (SD)	9,3 (14,8)
Squeeze, SX, media (SD)	10,3 (16,3)
Valsava, DX, media (SD)	9,0 (12,7)
Valsava, SX, media (SD)	9,9 (13,4)
Diametro di safena al terzo medio di coscia	
DX, media (SD)	9,2 (12,7)
SX, media (SD)	9,5 (13,9)

a livello del polpaccio e della caviglia, nonché un miglioramento dei parametri strumentali quali riduzione del reflusso assiale e del diametro della safena.

Già dopo soli 15 giorni di osservazione si è apprezzata una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$) delle medie dei punteggi dei sintomi e dei segni. Nello specifico i punteggi medi hanno mostrato una riduzione di 0,34 per il dolore, di 0,28 per il gonfiore, di 0,44 per il senso di peso e di 0,28 per il bruciore. Anche per i segni si è apprezzata una riduzione media di 0,42 cm per l'edema alla caviglia e di 0,88 per l'edema al polpaccio (Tab. III). La valutazione dopo 30 giorni ha evidenziato un'ulteriore riduzio-

ne dei parametri esaminati con differenze nettamente significative rispetto alla prima valutazione: -0,60 per il dolore, - 0,55 per il gonfiore, -0,80 per il senso di peso e -0,49 per il bruciore; l'edema della caviglia si è ridotto di 0,83 cm e quello del polpaccio di 1,69 cm (Tab. IV).

Nella figura 1 sono riportati i confronti per ciascun segno e sintomo nei tre differenti momenti di valutazione ed è possibile notare graficamente la riduzione statisticamente significativa della media dei punteggi di tutti i sintomi e dei segni sia dopo solo 15 giorni di osservazione che dopo 30 giorni (asterisco per i confronti statisticamente significativi).

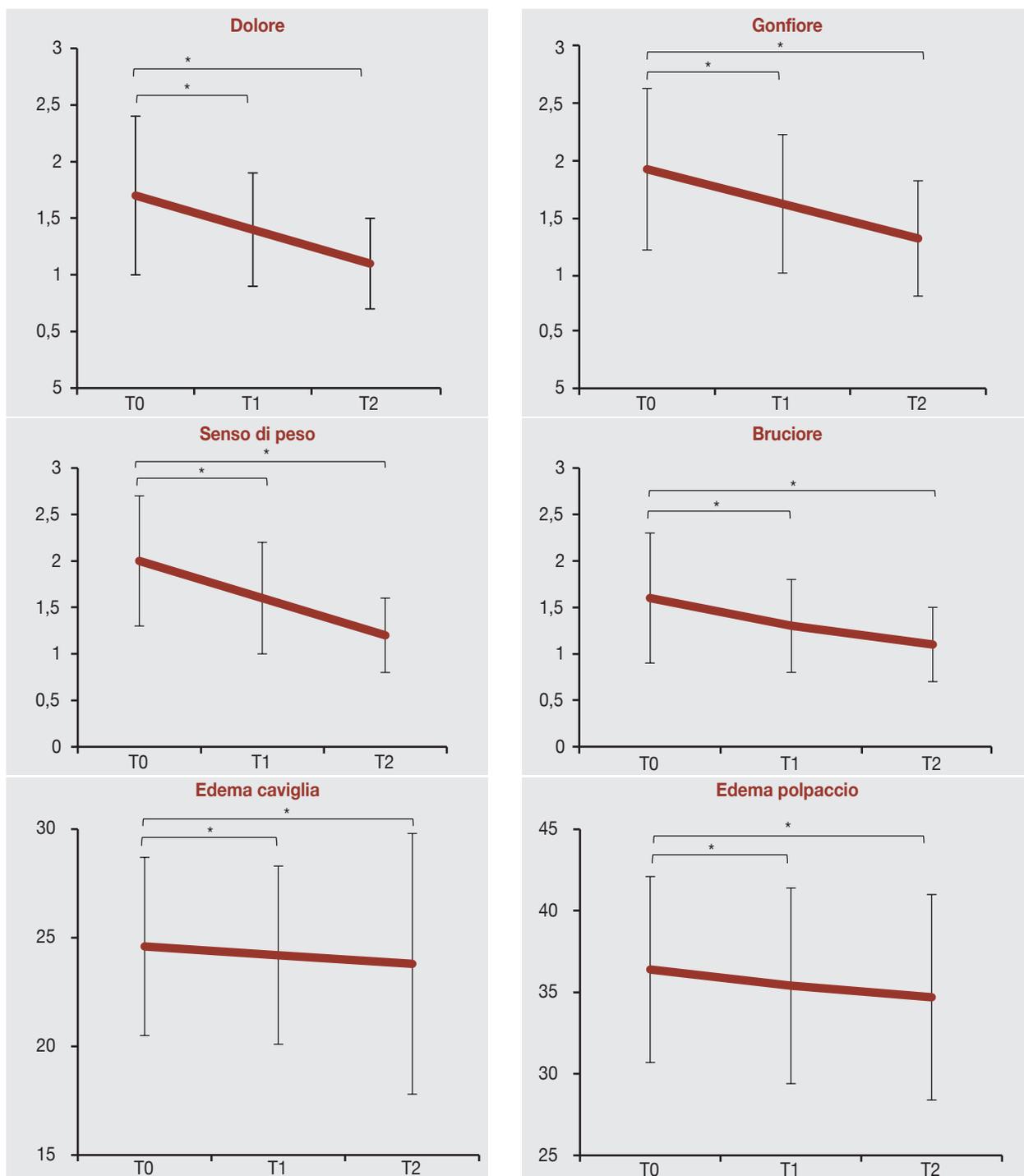
Tabella III. Confronto tra la media dei punteggi relativi a sintomi e segni alla valutazione iniziale (T0) e dopo 15 giorni di osservazione (T1).

Gruppo Triade®	Riduzione media	p-value
SINTOMI		
Dolore, media (SD)	-0,34	<0,001
Gonfiore, media (SD)	-0,28	<0,001
Senso di peso, media (SD)	-0,44	<0,001
Bruciore, media (SD)	-0,28	<0,001
SEGNI		
Edema caviglia, cm, media (SD)	-0,42	<0,001
Edema polpaccio, cm, media (SD)	-0,88	<0,001

Tabella IV. Confronto tra la media dei punteggi relativi ai sintomi e ai segni alla valutazione iniziale (T0) e dopo 30 giorni di osservazione (T2).

Gruppo Triade®	Riduzione media	p-value
SINTOMI		
Dolore, media (SD)	-0,60	<0,001
Gonfiore, media (SD)	-0,55	<0,001
Senso di peso, media (SD)	-0,80	<0,001
Bruciore, media (SD)	-0,49	<0,001
SEGNI		
Edema caviglia, cm, media (SD)	-0,83	0,009
Edema polpaccio, cm, media (SD)	-1,69	<0,001

Figura 1. Confronto tra le medie dei punteggi a T0, T1, T2. L'asterisco indica i confronti statisticamente significativi ($p < 0,05$).



Discussione

I numerosi studi sperimentali e clinici condotti negli ultimi anni hanno consentito una migliore conoscenza dei meccanismi fisiopatologici, dei dati relativi al tono e all'ipertensione venosa, alla microangiopatia da stasi e agli eventi infiammatori della parete e delle valvole venose, così da poter guidare la scelta terapeutica più opportuna e mirata. Come già detto, i farmaci flebotropi sono universalmente accettati per il trattamento dei sintomi soggettivi e funzionali dell'insufficienza venosa cronica (crampi notturni, gambe irrequiete, pesantezza, tensione) e sull'edema. Inoltre, questa categoria di farmaci viene largamente impiegata anche come supporto alla terapia aggressiva delle varici, per il controllo della sintomatologia, dell'evoluzione della malattia e delle sue complicanze. Quando non è indicata una strategia aggressiva (per quadro clinico o per volontà del paziente), la terapia flebotropica comunque contribuisce al miglioramento della qualità di vita del paziente stesso (5).

Tra i flebotropi più utilizzati vi sono tre molecole i cui effetti sono stati ampiamente valutati in letteratura (8-10):

- Diosmina: prolunga l'attività noradrenergica e la risposta dei recettori alle catecolamine aumentando il tono venoso; mediante le interazioni leucociti-endotelio e il blocco di lipo-ossigenasi e leucotrieni migliora la permeabilità venulo-capillare, svolge un'azione antiflogistica e favorisce il drenaggio linfatico.
- Esperidina: esplica un potente effetto antinfiammatorio grazie alle azioni anti-istaminica, anti-bradichinina e anti-prostaglandinica (PGE2 e PGE2a) incrementa la resistenza venulo-capillare, migliora il trofismo del collagene interstiziale e inibisce la formazione degli enzimi lisosomiali che danneggiano l'endotelio.
- Troxerutina: riduce l'iperpermeabilità vasale attraverso un'azione trofica sulla parete venulo-capillare e sulla guaina perivenulare e migliora la deformabilità delle emazie e la funzionalità del microcircolo.

Gli effetti dell'associazione preconstituita Triade® somministrato al dosaggio di 1 compressa/die (300 mg di diosmina, 100 mg di esperidina e 300 mg di troxerutina) sono stati osservati in numerosi studi sperimentali *in vivo* e *in vitro*, mostrando l'efficacia nel ripristino del tono venoso e della permeabilità vasale e nel controllo di segni e sintomi.

Da uno studio condotto presso il Laboratorio di Cardiologia Sperimentale dell'Università di Ferrara e del Department of Patology del Medical College of Georgia (USA) è emerso come l'associa-

zione dei tre principi attivi ha permesso un migliore ripristino della contrattilità venosa allo stimolo adrenergico, rispetto alle singole somministrazioni di diosmina e troxerutina e con l'associazione diosmina + esperidina, massimizzando gli effetti su tono venoso, infiammazione e permeabilità capillare (6). Inoltre, da uno studio retrospettivo in pazienti trattati con Triade® si è osservata una riduzione statisticamente significativa di segni e sintomi e un miglioramento dei parametri emodinamici rilevati all'ecocolordoppler, riportando una riduzione dell'intensità dei sintomi del 65% dopo il primo mese di trattamento, e dell'85% dopo 4 mesi (11). Studi *in vitro* su modelli sperimentali hanno mostrato che l'associazione preconstituita Triade® risulta più efficace rispetto ad altri flebotonici nella riduzione della reattività contrattile della parete venosa alla stimolazione noradrenergica indotta dal calore e nella modulazione della permeabilità capillare indotta dal VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), mostrando la sua efficacia come coadiuvante nel trattamento delle alterazioni della permeabilità vasale (7).

In questa indagine osservazionale sono stati analizzati i dati relativi a 989 pazienti con varici sintomatiche da reflusso di grande safena in trattamento con il flebotropo Triade® ad una compressa/die.

Dal confronto tra i punteggi relativamente a segni e sintomi valutati all'inizio dell'osservazione, dopo 15 e 30 giorni, si è apprezzato fin dal primo controllo il miglioramento statisticamente significativo di tutti i sintomi esaminati (dolore, gonfiore, senso di peso, bruciore) e dell'edema del polpaccio e della caviglia; tale miglioramento si è reso ulteriormente evidente al secondo controllo dopo 30 giorni. In particolare, dopo 30 giorni si è evidenziata, rispetto all'inizio del periodo di osservazione, una marcata riduzione del dolore (-0,60) e senso di pesantezza (-0,80) e importante riduzione dell'edema al polpaccio (-1,69 cm).

Pertanto, un trattamento continuativo con il flebotropo Triade® in questa tipologia di pazienti consente un miglioramento complessivo del quadro clinico e sintomatologico e conseguentemente della Qualità di Vita del paziente.

Si è voluto eseguire un confronto con una piccola coorte di controllo (costituita da 190 pazienti), con caratteristiche di popolazione iniziali omogenee, non sottoposti a trattamento con flebotropo, e per una parte (56,8%) in trattamento con calza elastica. Dall'analisi dei dati si evidenzia una riduzione dei segni e sintomi meno marcata rispetto al gruppo in trattamento con il flebotropo Triade®. Dopo 30 giorni, rispetto all'inizio del periodo di osservazione, il dolore è rimasto pressoché invariato (-0,07) e si è evidenziato un peggioramento dell'edema al polpaccio (+0,20 cm).

Conclusioni

Il sinergismo tra queste molecole mostra, in accordo a quanto già emerso dai precedenti studi, il raggiungimento di obiettivi non parimenti raggiungibili con la somministrazione delle singole molecole. Pertanto, la somministrazione di questa combinazione di flebotropi, agendo sinergicamente sui principali meccanismi fisiopatologici alla base dell'insuf-

ficienza venosa con globale miglioramento dell'omeostasi micro-vasculo-tissutale, permette il raggiungimento di risultati in tutte le fasi della patologia. In particolare, tale trattamento, unitamente all'elastocompressione e al miglioramento dello stile di vita, deve essere iniziato fin dalle prime fasi della patologia, oltre che per un'azione sul quadro clinico e sintomatologico, per limitare il continuum di eventi che la caratterizza.

Bibliografia

1. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis S, Gasbarro V. Linee Guida Collegio Italiano di Flebologia. Revisione 2013. *Acta Phlebologica* 2013;14(2 Suppl 1):1-160.
2. Clement DL. Management of venous edema: insights from an international task-force. *Angiology* 2000;51(1):13-17.
3. Dormandy JA. Microcirculation in venous disorders: the role of the white blood cells. *Int J Microcirc* 1995;15(Suppl.1):3-8.
4. Ballo M. L'esame clinico del flebopatico. Mancini S, Ed. Trattato di Flebologia e linfologia. UTET. Ed. Torino 2001;1:313-324.
5. Nicolaides AN. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Society of Vascular Surgery; The International Angiology Scientific Activity Congress Organization; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlebologie at the Abbaye des Vaux de Cernay. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997). *Circulation* 2000;102(20):E126-E163.
6. Bartoli M. Efficacia farmacologica di diversi flebotonici sulla risposta contrattile alla noradrenalina di safene umane isolate. *Il Continuum del Paziente Vascolare* 2010;1:12-16.
7. Morelli C. Effetto biologico di una formulazione a base di diosmina, esperidina e troxerutina (triade) sulla permeabilità dell'endotelio vasale umano. *Il continuum del paziente Vascolare* 2010;1:12-16.
8. Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new veno active micronized flavonoid-fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: a double blind, placebocontrolled study. *Phlebology* 1994;9:67-70.
9. Bakri F. Interaction d'une fraction flavonoïque avec la noradrénaline sur la veine saphéne humaine isolée. *Phlébologie* 1989;2:668-671.
10. Vin F, Chabanel A, Taccoen A. Double blind trial of the efficacy of troxerutin in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1994;9:71-76.
11. Ballo M. Efficacia clinica dell'associazione Diosmina, Esperidina e Troxerutina nei pazienti con Malattia Venosa Cronica. *Farmaci* 2020;19/2 (Estratto).

*****Su.N.I.V. Survey Group**

Biagio Barbano Dipartimento di Medicina Clinica - Sapienza, Università di Roma
Maria Grazia Barboni Villa Erbosa, Bologna
Mario Bellisi U.O.S.D. di Flebologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo
Carlo Bonvicini Responsabile servizio di Angiologia, Presidio Ospedaliero "Casa di cura Giovanni XXIII", Monastier di Treviso
Nicola Canavesio Libero professionista, Clinica Maria Pia Hospital di Torino
Giovanni Cappuccio Ambulatorio di Ecodiagnostica Vascolare ed Angiologia, Azienda USL, Modena
Salvatore Carnazza Specialista di Angiologia, Azienda U.S.L. di Parma
Edoardo Cervi Università degli Studi di Brescia
Francesco Contorno Reparto di Angiologia del Policlinico "P. Giaccone", Palermo
Luca Costanzo UOSD Angiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "G. Rodolico-San Marco" di Catania
Clelia Dalpiaz Studio privato, Bologna
Patrizia D'Andrea, ASL RM 1 provincia di Roma Presidio ambulatoriale di San Zaccaria Papa, Roma
Gennaro De Vivo, Specialista in Chirurgia Vascolare, libera professione, Roma
Gaetano Deleo Ospedale San Gerardo - ASST Monza e Brianza
Tommaso Dezi, UOC Chirurgia Vascolare e D'urgenza, Azienda Sanitaria Locale Viterbo, Ospedale Belcolle
Mirta D'Orazio Clinica Pierangeli, Pescara
Ciro Falasconi, Chirurgo Specialista ambulatoriale ASL Napoli 1 Centro, Napoli
Massimiliano Farina Studio Flebologico Sella - MB
Federico Filidei, Studi Ettore Batini di Vicopisano, Pisa
Mario Forzanini Servizio di Angiologia e Chirurgia Flebologica, Istituto Clinico S. Anna, Gruppo San Donato, Brescia
Stefano Gandolfi Studio Medico Gandolfi, Verona
Serena Gioana Libera professionista, Poliambulatorio Specialistico presso il CMA, Genova
Diego Guardi, ARNAS Civico, Palermo
Vasiliki Kamargianni, Libero professionista, Pisa
Davide Mario Lazzaro, Dirigente Medico presso Ospedale San Giovanni Bosco -ASL Città di Torino
Gianfranco Lessiani, Ambulatorio di Angiologia, Dip. Medicina Interna, Ospedale Privato "Villa Serena" Città Sant'Angelo (PE)
Giacomo Maggi, Libero professionista, Milano e Monza Brianza
Guirino Mattei, Studio Medico Associato di Angiologia M. e Chirurgia Vascolare, "Le "Terrazze" di Casal Palocco, Roma
Antonio Modoni, Ospedale Belcolle appartenente alla ASL di Viterbo
Angelo Nanni ASL 3 Genovese S.S.D. di Chirurgia Vascolare, Ospedale Villa Scassi, Genova
Giuseppe Nebbioso UOSD Patologia Cardiovascolare, Azienda Sanitaria locale Napoli 1 Centro
Michele Plantamura, Ambulatorio Chirurgico professionale, Bari
Francesco Rametta Poliambulatorio privato FKT Carpi, Modena
Antonio Rossi Policlinico Sandonato, Milano
Luca Maria Santoni, ASUR Marche AV2, Ancona
Roberta Sarcinella UOSD Angiologia, Presidio Nuovo Regina Margherita ASL Roma 1, Roma
Matteo Scabini Chirurgia Generale Vascolare Toracica, Ospedale Guglielmo da Saliceto Asl di Piacenza
Stefania Soncini Divisione Di Chirurgia Generale I, Ospedale Maria Vittoria, Torino
Rolando Tasinato Dipartimento di Chirurgia Generale e Vascolare, Asl 3 Veneto - Ospedale di Mirano (Venezia)
Andrea Velati, Libero professionista, Oristano
Laura Ukovich, Sanatorio Triestino, Trieste

NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico. Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume,

pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990;8:14-19).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine.
- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe.

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:

Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:

Anno 2021 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: amministrazione@medizioni.it

