



## Newsletter numero 109 del 01.10.2012

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

### Sommario

- Rituximab nella nefropatia membranosa idiopatica
- Associazione fra trattamento con clopidogrel e rischio di mortalità e di eventi cardiovascolari dopo infarto miocardico in pazienti con e senza diabete
- Effetti sull'altezza in età adulta dei glucocorticoidi per via inalatoria assunti durante l'infanzia
- Effetti teratogeni dei farmaci antiepilettici
- Studio randomizzato sull'efficacia di teriparatide [*Human Parathyroid Hormone (PTH) 1-34*] a singola dose settimanale sulla riduzione di nuove fratture vertebrali in soggetti con osteoporosi primaria e alto rischio di fratture: studio TOWER (*Once-Weekly Efficacy Research Trial*)
- Studio di fase 1-2 che ha valutato carfilzomib in combinazione con lenalidomide e basse dosi di desametasone come trattamento di prima linea per il mieloma multiplo
- Studio I-COMBINE: Valutazione dell'efficacia e del profilo di sicurezza di irbesartan/amlodipina come combinazione a dose fissa in confronto alla monoterapia con amlodipina nei pazienti con ipertensione non controllata con amlodipina alla dose di 5 mg

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

- Stent rivestiti di biopolimero biodegradabile a rilascio di biolimus vs stent metallico non rivestito: eventi cardiovascolari nei pazienti con infarto acuto del miocardio (studio randomizzato COMFORTABLE AMI)
- Infezioni da dispositivi elettronici cardiovascolari impiantabili

**Rituximab nella nefropatia membranosa idiopatica**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La nefropatia membranosa idiopatica (IMN) è una patologia autoimmunitaria anticorpo-mediata che colpisce i glomeruli. In uno studio precedente che ha valutato 100 pazienti affetti da IMN che hanno ricevuto trattamento aspecifico, è stato osservato che, a 5 anni, il 20% dei pazienti ha avuto una remissione completa, il 40% ha mantenuto un certo livello di proteinuria con funzione renale stabile o lentamente declinante e l'altro 40% ha continuato ad avere una sindrome nefrotica persistente con progressione verso ESRD (stadio terminale di nefropatia) nella maggior parte dei casi. Il trattamento dei pazienti affetti da IMN consiste nell'associazione glucocorticoidi/alchilanti che riduce la frequenza dei pazienti che progrediscono verso l'ESRD meglio di quanto non facciano i glucocorticoidi da soli. D'altra parte, l'entusiasmo per questi trattamenti è mitigato dal gran numero di effetti avversi, inclusi disordini linfoproliferativi, tumori, infezioni, mielotossicità, diabete iatrogeno e altri effetti avversi seri. I pazienti affetti da IMN vengono anche trattati con ACE inibitori, ma il 10% dei pazienti con sindrome nefrosica persistente muore prematuramente per eventi cardiovascolari.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti del rituximab (anticorpo monoclonale chimerico murino/umano anti CD-20 espresso dai linfociti B) in pazienti affetti da IMN.

Nel Settembre 2011 gli autori hanno valutato lo stato di salute di 100 pazienti consecutivi affetti da IMN e trattati con rituximab (*follow-up* almeno 6 mesi) nell'Unità Nefrologica degli Ospedali Riuniti di Bergamo e nel Centro di Ricerca Clinica dell'Istituto Mario Negri di Bergamo. Criteri d'inclusione sono stati: presenza di nefropatia membranosa diagnosticata con biopsia, *clearance* della creatinina maggiore di 20 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, proteinuria di almeno 3,5 g nelle 24 ore persistente per almeno 6 mesi nonostante il trattamento con dosi piene di ACE inibitori, negatività per antigeni dell'epatite di tipo B. Sono stati esclusi pazienti affetti da nefropatia membranosa secondaria.

Ai pazienti è stato somministrato rituximab (concentrazione 1 mg/ml, dose 375 mg/m<sup>2</sup>) 4 volte in una settimana. Dopo il 2005, è stato deciso di somministrare una seconda dose di rituximab solo se la mattina successiva alla prima somministrazione di rituximab venivano contati più di 5 linfociti B/mm<sup>3</sup> di sangue. Le valutazioni cliniche e di laboratorio sono state effettuate alla *baseline* e dopo 1, 2, 3, 6, 9 e 12 mesi dopo la somministrazione e, in seguito, ogni 6 mesi. *Outcome* primario dello studio è stato valutare il numero di pazienti con remissione parziale o completa. Gli autori hanno considerato in remissione completa i pazienti con proteinuria inferiore a 0,3 g/24 ore e in remissione parziale pazienti con una proteinuria compresa tra 0,3 e 3 g/24 ore in presenza di una riduzione della proteinuria di almeno il 50% rispetto alla *baseline*, rilevata in almeno 2 visite successive. *Outcome* secondari: i livelli di proteinuria, di albumina serica, di colesterolo e di creatinina.

Prima di essere trattati con rituximab, 32 pazienti erano stati trattati con altri farmaci inclusi steroidi, alchilanti, inibitori della calcineurina e/o altri farmaci immunosoppressori, per un totale di 55 cicli. Di questi pazienti, 20 avevano in anamnesi una remissione parziale transitoria ma, in nessuno di questi, l'ultimo ciclo era esitato in una remissione completa o parziale. Dunque, questi pazienti erano nefrotici da circa 5 anni (mediana di 65,4 mesi, *range* interquartile 35-81 mesi) e avevano sofferto di almeno 11 eventi avversi.

Per quanto riguarda l'intero campione (100 pazienti), al basale 44 avevano livelli di creatinina superiori alla norma, la pressione arteriosa era ben controllata e tutti i pazienti erano in trattamento con ACE inibitori. La durata media della proteinuria era di più di 2 anni nell'intero campione e circa 6 anni nei pazienti precedentemente trattati con altri immunosoppressori. Altri trattamenti non correlati alla IMN erano ben distribuiti tra i diversi gruppi di pazienti.

I risultati fanno riferimento ad un *follow-up* medio di 29 mesi (6-121) successivo alla somministrazione di rituximab. Dei 100 pazienti arruolati, tutti sono stati valutabili al *follow-up* ma durante il *follow-up* 4 sono morti. Sessantacinque pazienti sono andati incontro a remissione completa o parziale (27 a remissione completa, 38 a remissione parziale). La remissione è stata raggiunta con una mediana di 7,1 mesi. In 20 dei 35 pazienti che non hanno mostrato remissione completa/parziale, la proteinuria è diminuita di almeno il 50%. La risposta completa/parziale è risultata simile nei pazienti trattati con rituximab come prima

linea (47 di 68) e in quelli trattati come seconda linea (18 di 32). Diciotto dei 65 pazienti con risposta, hanno avuto una ricaduta (tra i 7 e i 116 mesi successivi alla somministrazione di rituximab). Tutti sono stati trattati nuovamente, ottenendo in 4 casi una remissione completa e in 7 casi una remissione parziale.

Sia considerando i pazienti in toto, sia stratificandoli in funzione della durata del *follow-up*, la proteinuria è diminuita a partire dal mese successivo alla somministrazione di rituximab fino all'ultima visita del *follow-up* disponibile ( $p < 0,0001$ ). Questi cambiamenti correlavano con un aumento progressivo e significativo dell'albumina serica ( $p < 0,0001$ ) e una diminuzione dei livelli di colesterolo ( $p < 0,0001$ ). Quest'ultimi erano vicini a quelli normali 6 mesi dopo la somministrazione di rituximab. La creatinina sierica è aumentata più del 50% in 13 pazienti e in 5 è raddoppiata. Quattro pazienti sono progrediti verso la ESRD: questi pazienti presentavano già insufficienza renale al momento del reclutamento e nessuno aveva mostrato remissione durante il *follow-up*. Le mediane della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) sono aumentate nei pazienti con remissione completa o parziale e diminuite nei pazienti che non hanno risposto (pendenze della curva rispettivamente di 0,076, 0,065 e -0,611 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> per mese). Anche in questo caso la differenza tra i pazienti che non hanno risposto e quelli in remissione è risultata significativa ( $p < 0,005$  e  $p < 0,001$ ).

I linfociti B circolanti sono divenuti non contabili dal giorno successivo all'infusione con rituximab, con l'unica eccezione di un paziente.

La risposta (parziale o completa) al rituximab è stata migliore quanto più bassi erano i livelli di proteinuria e di creatinina sierica alla *baseline*. Inoltre le femmine sono risultate più sensibili dei maschi al trattamento ( $p = 0,03$ ). Il rituximab è stato ben tollerato. In 28 pazienti sono stati osservati eventi avversi durante l'infusione. Otto di loro erano pazienti con anamnesi di allergia. In 17 casi, l'evento avverso si è risolto con la semplice interruzione temporanea del trattamento. In 10 pazienti che mostravano sibili bronchiali (ma non dispnea) e in 1 con *rash* cutaneo, la somministrazione di 125-250 mg di idrocortisone hanno completamente risolto la sintomatologia. Un paziente ha avuto una crisi ipotensiva risolta con interruzione del trattamento, plasma *expander* e 500 mg di idrocortisone endovenoso.

Undici pazienti (sette nel gruppo che non ha risposto al trattamento, 3 nel gruppo con remissione parziale e 1 nel gruppo con remissione completa) hanno avuto eventi avversi seri. Uno è morto per *stroke* all'età di 83 anni e 2 per infarto del miocardio all'età di 79 anni. Un paziente, trattato 61 mesi prima del trattamento con rituximab, con steroidi e ciclofosfamide è morto per tumore al polmone. Gli effetti cardiovascolari (fatali e non) sono stati più numerosi nel gruppo che non ha risposto al trattamento (5 su 35 pazienti) rispetto ai gruppi con risposta parziale (2 su 38 pazienti) e completa (1 su 27 pazienti).

L'effetto del trattamento si è rivelato tempo dipendente. Infatti, tutti i pazienti con un *follow-up* di almeno 4 anni hanno mostrato una remissione completa o parziale. I dati dimostrano che il rituximab è ben tollerato e ha un profilo beneficio-rischi estremamente favorevole, riducendo non solo il rischio di insufficienza renale ma anche il rischio cardiovascolare. Gli effetti avversi del trattamento sono di gran lunga inferiori a quelli degli altri trattamenti.

Un problema di questo studio è che la durata media del *follow-up* non ha permesso di valutare i possibili effetti avversi a lungo termine del rituximab. D'altra parte, dati su pazienti affetti da altre malattie autoimmunitarie o linfoproliferative e trattati con dosi molto più alte di rituximab suggeriscono che il farmaco è particolarmente sicuro almeno fino a 10 anni, se comparato agli altri trattamenti immunosoppressivi. Questo studio suggerisce che il rituximab è efficace almeno tanto quanto gli altri regimi immunosoppressivi. Un limite del trattamento con rituximab può essere il costo (3100€ vs 500€). D'altra parte l'ospedalizzazione conseguente ad un effetto avverso può comunque costare 300-500€ al giorno.

Principale limite dello studio è la mancanza di un gruppo di controllo. In uno studio precedente, tuttavia, il 20-25% dei pazienti con i criteri di inclusione simili erano progrediti a ESRD in un equivalente periodo di osservazione, mentre in questo studio la progressione è stata del 4%.

Lo studio dimostra che il trattamento con rituximab ottiene una remissione e stabilizza o migliora la funzione renale in pazienti affetti da IMN e ad alto rischio.

Nell'editoriale di accompagnamento, Appel, della Columbia University, pur apprezzando lo studio, rimane critico nei confronti dell'utilizzo del rituximab come prima linea nel trattamento dei pazienti affetti IMN.

L'utilizzo del rituximab nelle patologie glomerulari è stato studiato in trial randomizzati controllati solo nella nefrite lupica e nei pazienti affetti da vasculite dei piccoli vasi ANCA-positivi e, in effetti, in questi pazienti l'utilizzo del rituximab è indicato. La IMN, la causa più comune di sindrome nefrosica idiopatica, è una malattia difficile da studiare ed ha una progressione lenta verso la ESRD e un'alta frequenza di remissioni, che risultano diverse in diversi studi in funzione della popolazione studiata ed i criteri di remissione adottati. Inoltre, *trials* controllati randomizzati hanno dimostrato la superiorità verso placebo di corticosteroidi+agenti alchilanti, ciclosporina e tacrolimus. Al contrario, non esistono studi di questo tipo che valutano il rituximab. Le linee guida della KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) prevedono l'utilizzo di cicli mensili di corticosteroidi alternati a cicli mensili di agenti alchilanti, per sei mesi. Nel caso di non risposta, è previsto l'uso di un inibitore della calcineurina. Lo studio di Ruggenti et al. non permette di modificare queste linee guida. Appel fa anche notare che: 1) lo studio non è randomizzato e controllato; 2) il basso rischio del rituximab non è confermato da alcuni dati di letteratura. Ad esempio, in uno degli studi sopra citati nel gruppo trattato con rituximab è stata osservata una incidenza del 5% dei tumori, contro una incidenza del 1% nel gruppo trattato con ciclofosfamide. Inoltre è stata sospettata una debole correlazione tra rituximab e una rara patologia virale nota col nome di leucoencefalopatia multifocale progressiva in pazienti trattati affetti da artrite reumatoide; 3) il problema dei costi è serio, soprattutto se venisse deciso di trattare i pazienti con dosi più alte di rituximab rispetto a quelle usate nello studio di Ruggenti, come altri autori sostengono. Dunque, al momento il rituximab deve essere considerato solo come un trattamento di seconda linea. La risposta se utilizzare il rituximab come prima linea nel IMN verrà quando verranno pubblicati i dati del trial clinico identificato dal numero NCT01180036 che compara il trattamento con rituximab al trattamento con ciclosporine nell'IMN.

**Parole chiave:** studio osservazionale, nefropatia membranosa idiopatica, rituximab

#### Riferimenti bibliografici

Ruggenti P et al. Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy J Am Soc Nephrol 23: 1416-1425, 2012.

Appel GB. Rituximab in Membranous Nephropathy: Is It a First-Line Treatment? J Am Soc Nephrol 23: 1280-1282, 2012.

### Associazione fra trattamento con clopidogrel e rischio di mortalità e di eventi cardiovascolari dopo infarto miocardico in pazienti con e senza diabete

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

I pazienti diabetici hanno un rischio aumentato di eventi avversi cardiovascolari e di morte, rispetto ai pazienti non affetti dalla malattia. In parte il rischio può essere correlato all'iperreattività piastrinica persistente e alle alterazioni a livello recettoriale o intracellulare delle vie di trasduzione del segnale individuate in questi pazienti. È stato infatti dimostrato un aumento dell'attività del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> nonostante il trattamento con clopidogrel, farmaco che agisce da antagonista del suddetto recettore. Alcuni studi clinici randomizzati hanno messo a confronto la duplice terapia antiaggregante con clopidogrel+aspirina vs aspirina in monoterapia in pazienti ad alto rischio di eventi ischemici, ma non hanno dimostrato in modo convincente una riduzione di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici. Attualmente sono disponibili altri due analoghi tienopiridinici per la prevenzione secondaria dell'infarto miocardico (IM), prasugrel e ticagrelor, che causano una maggiore inibizione della via mediata da P2Y<sub>12</sub> ma anche una maggior incidenza di sanguinamenti.

L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'efficacia clinica del trattamento con clopidogrel in seguito a infarto miocardico in pazienti diabetici.

In questo studio sono stati utilizzati i dati contenuti in registri sanitari danesi: il *Danish National Patient Register*, che raccoglie i dati di ricoveri ospedalieri e procedure invasive, comprese le diagnosi alla dimissione in accordo al sistema di classificazione ICD; il *Danish register of Medicinal Product Statistics* che raccoglie le prescrizioni dispensate registrate con il

sistema di classificazione ATC; il *Danish National Causes of Deaths* che contiene i certificati di morte. Sono stati identificati tutti i pazienti ospedalizzati a causa di un IM fra il 2002 e il 2009. L'inizio dello studio è stato stabilito a 30 giorni dalla dimissione. I soggetti sottoposti a chirurgia per impianto di *bypass* aorto-coronarico sono stati esclusi perché propensi a interrompere il trattamento con clopidogrel in seguito a chirurgia. Le dosi di diuretici dell'ansa utilizzate dai pazienti sono state considerate un indice di scompenso cardiaco e della gravità dello stesso. Il diabete è stato definito dalla presenza di almeno una prescrizione di ipoglicemizzante nei 90 giorni precedenti il ricovero fino a 30 giorni dopo la dimissione.

Gli *endpoint* valutati erano: mortalità da ogni causa, mortalità cardiovascolare e una combinazione di mortalità da ogni causa e infarto miocardico ricorrente. Il *follow-up* durava non più di 365 giorni e i pazienti sono stati rivalutati al termine di questo periodo, al verificarsi di un evento o alla fine del 2009.

Dei 58851 pazienti inclusi nell'analisi, 7247 erano diabetici (12%) e 35380 (60%) hanno assunto clopidogrel all'inizio dello studio. E' stato osservato che, in entrambi i gruppi, il farmaco è stato somministrato a pazienti più giovani, più frequentemente di sesso maschile e con una minor prevalenza di comorbidità, incluso lo scompenso cardiaco. Il *follow-up* mediano è stato di 365 giorni (range 0-365). L'*endpoint* composito è stato raggiunto da 1790 pazienti con diabete (25%) e 7931 senza patologia (15%). Fra questi, 1225 (17%) del primo gruppo e 5377 (10%) del secondo sono deceduti, dei quali rispettivamente 978 (80%) e 4100 (76%) per cause cardiovascolari. Tra i pazienti diabetici, quelli del gruppo clopidogrel avevano una mortalità da ogni causa di 13,4/100 anni-persona (IC 95%: 12,8-14,0), mentre era di 29,3 (28,3-30,4) nel gruppo senza clopidogrel. Fra i pazienti non affetti da diabete, le due percentuali erano rispettivamente 6,4% (6,3-6,6) e 21,3% (21,0-21,7). Aggiustando i dati per età, sesso, comorbidità, anno solare, terapie concomitanti e interventi invasivi, i risultati hanno dimostrato che i diabetici avevano una minor riduzione del rischio relativo assumendo il farmaco rispetto agli altri pazienti, sia per quanto riguarda la mortalità da ogni causa (*Hazard Ratio*, HR=0,89 [0,79-1,00] vs 0,75 [0,70-0,80]; P=0,001), che la mortalità da cause cardiovascolari (HR=0,93 [0,81-1,06] vs 0,77 [0,72-0,83]; P=0,01) ma non per l'*endpoint* composito (HR=1,00 [0,91-1,10] vs 0,91 [0,87-0,96]; P=0,08). Stratificando i pazienti in base al trattamento o meno con angioplastica coronarica percutanea (PCI), è stato osservato un trend simile ma non significativo nei pazienti trattati con clopidogrel. Non c'erano prove di un'efficacia differenziale paragonabile associata al trattamento con aspirina, fra pazienti con e senza diabete (per la mortalità da ogni causa, P=0,77; per quella cardiovascolare P=0,67 e per l'*endpoint* combinato P=0,66). Nelle sottoanalisi, relativamente ai tre *endpoint*, clopidogrel non aveva efficacia differente in pazienti diabetici trattati con o senza metformina (P=0,63, 0,37 e 0,63, rispettivamente) e in quelli trattati con o senza insulina (P=0,43, 0,34 e 0,51). Il *propensity score matching\** ha identificato 4010 pazienti con diabete e 22820 pazienti che non avevano la malattia: in ognuno dei due gruppi la metà dei pazienti era stata trattata con clopidogrel. Similmente all'analisi principale, è stata dimostrata un'efficacia ridotta del trattamento con clopidogrel nei pazienti diabetici (secondo il modello di regressione di Cox aggiustato fra diabetici e non diabetici P=0,002 per la mortalità da ogni causa, P=0,01 per la mortalità cardiovascolare e P=0,09 per l'*endpoint* composito). Iniziando l'analisi a 7 giorni dalla dimissione anziché 30, i risultati erano simili (mortalità da ogni causa: HR=0,80 [0,76-0,84] per il trattamento con clopidogrel nei pazienti con diabete vs 0,62 [0,59-0,66] senza diabete, P<0,001; mortalità cardiovascolare: HR=0,82 [0,72-0,92] vs 0,62 [0,58-0,67], P=0,0001; *endpoint* composito: HR=0,80 [0,74-0,88] vs 0,72 [0,69-0,75], P=0,02).

Analizzando i dati di quasi 60000 pazienti che hanno avuto il primo infarto miocardico fra il 2002 e il 2009, lo studio ha dimostrato, a un anno dall'evento, un'efficacia ridotta del trattamento con clopidogrel nei diabetici. La riduzione associata al farmaco del rischio relativo nei pazienti non diabetici era del 25% per quanto concerne la mortalità da ogni causa, 23% per quella cardiovascolare e 9% per la combinazione di recidiva di infarto miocardico-mortalità da ogni causa vs una riduzione dell'11% del rischio relativo del primo dei suddetti *endpoint* e nessuna riduzione significativa degli altri, nei pazienti diabetici. I dati corrispondono a quelli di studi clinici randomizzati precedenti, tuttavia, gli studi precedenti non erano stati disegnati per indagare l'efficacia relativa di clopidogrel nei diabetici, per cui i risultati non sono conclusivi.

Attualmente, le linee guida americane raccomandano una doppia antiaggregazione piastrinica per 12 mesi con un analogo tienopiridinico (clopidogrel o prasugrel)+aspirina dopo sindrome coronarica acuta, per prevenire la recidiva di eventi ischemici. Viene riconosciuta la superiorità

di prasugrel nella riduzione di eventi cardiovascolari, sottolineando però l'aumentato rischio di sanguinamenti rispetto a clopidogrel. Prasugrel sembra causare maggiore inibizione dell'aggregazione piastrinica e lo studio clinico randomizzato TRITON-TIMI 38\*\* ha mostrato che può dare un beneficio clinico maggiore nei pazienti diabetici rispetto a clopidogrel. Coerentemente con questi risultati, le recenti linee guida europee raccomandano di usare ticagrelor o prasugrel prima di clopidogrel in questi pazienti, nelle sindromi coronariche acute.

Questo studio, in accordo con altri in precedenza, sostiene che clopidogrel dopo infarto miocardico, abbia un'efficacia relativa ridotta in pazienti diabetici rispetto a pazienti non diabetici nella prevenzione delle complicanze.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo ribadisce i risultati, sottolineando come sia un po' sorprendente che l'associazione di clopidogrel con l'*outcome* clinico sia più forte per la mortalità che per l'IM. Il beneficio sulla mortalità è maggiore in questo studio di quelli riportati nei trial clinici randomizzati. Fra i pazienti sottoposti a PCI, l'efficacia del farmaco era simile in entrambi i gruppi di pazienti, il che va contro l'ipotesi degli autori. Inoltre non è chiaro perché un paziente che ha avuto un IM, in particolare se trattato con PCI, non dovrebbe ricevere né clopidogrel né aspirina. L'autore dell'editoriale ipotizza che sia a causa di emorragie o della non *compliance* per altre ragioni e che questo abbia contribuito all'elevata mortalità osservata. Nonostante le limitazioni dello studio osservazionale, i risultati sono verosimili, in quanto è noto che la reattività piastrinica sia maggiore in coronaropatici diabetici. Prasugrel e ticagrelor sembrano buone alternative in questi pazienti, infatti le linee guida europee li preferiscono a clopidogrel, nonostante quelle americane lascino la scelta ai medici curanti. Sono in atto altri studi per valutare l'interazione del diabete con la terapia antiaggregante.

**Parole chiave:** clopidogrel; diabete; mortalità cardiovascolare.

**Conflitti di interesse:** alcuni autori hanno collaborato con/ricevuto sovvenzioni da aziende farmaceutiche. Un autore ha ricevuto un salario mensile per lavorare allo studio.

#### Riferimento Bibliografico:

Andersson C et al. Association of Clopidogrel Treatment With Risk of Mortality and Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction in Patients With and Without Diabetes. JAMA 2012 Sep 5; Vol 308, No 9: 882-889.

Bhatt DL. Antiplatelet Therapy Following Myocardial Infarction in Patients With Diabetes. JAMA 2012 Sep 5; Vol 308, No 9: 921-922.

#### Note

\*Il propensity score viene utilizzato per analizzare l'effetto causale di un trattamento utilizzando dati che non sono generati da un esperimento ma sono raccolti attraverso surveys, esperimenti, records amministrativi. La tecnica permette di creare gruppi di pazienti con simile probabilità di ricevere un trattamento, riducendo così il bias nel confronto tra gruppi negli studi osservazionali.

\*\* TRITON-TIMI 38 è uno studio di fase 3, randomizzato, doppio cieco, double-dummy a gruppi paralleli, multinazionale che ha arruolato 13.608 pazienti con sindrome coronarica acuta a rischio moderato-severo e un'angioplastica coronarica percutanea in programma, fra novembre 2004 e gennaio 2007. I pazienti sono stati randomizzati ad assumere prasugrel o clopidogrel per un periodo compreso fra 6 e 15 mesi in aggiunta ad aspirina. La terapia con prasugrel è stata associata a una riduzione significativa degli eventi ischemici rispetto a clopidogrel ma ad un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori (N Engl J Med 2007; 357:2001-2015).

### Effetti sull'altezza in età adulta dei glucocorticoidi per via inalatoria assunti durante l'infanzia

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

I glucocorticoidi per via inalatoria (CSI) sono utilizzati nella terapia dell'asma nei bambini. È stato osservato che l'uso in età prepuberale riduce la velocità di crescita con una riduzione della crescita da 0,5 a 3 cm durante il primo anno di terapia. Questa riduzione è stata associata alle dosi medio-basse ma è anche dipendente dal tipo di glucocorticoide e dal metodo di somministrazione. Rimane ancora da chiarire l'effetto a lungo termine: in un piccolo studio

longitudinale non sono state riportate differenze tra l'altezza reale e quella attesa dei soggetti adulti che avevano assunto budesonide durante l'infanzia per un periodo medio di 9,2 anni (Agertoft L, Pedersen S. *N Engl J Med* 343:1064-9, 2000).

Nello studio CAMP (*Childhood Asthma Management Program*) era stato previsto che i pazienti che avevano utilizzato budesonide per un *follow-up* medio di 4,3 anni avrebbero raggiunto la stessa altezza in età adulta dei bambini trattati con nedocromil o placebo.

Il presente studio si è proposto di continuare il *follow-up* dei partecipanti allo studio CAMP per valutare gli effetti di budesonide e nedocromil sull'età adulta.

Da dicembre 1993 al settembre 1995 sono stati reclutati 1041 bambini tra 5 e 13 anni con asma da lieve a moderato, che sono stati assegnati ai 3 gruppi del trial CAMP in doppio cieco e controllato da placebo. Sono state confrontate efficacia e sicurezza di 200 µg di budesonide somministrato tramite inalatore a polvere secca per 2 volte al giorno (400 µg/die), di 8 mg di nedocromil tramite inalatore pre-dosato per 2 volte al giorno (16 mg/die) e placebo. Nei 3 gruppi è stato usato albuterolo per il trattamento dell'attacco acuto.

Altezza e peso sono stati registrati ogni 6 mesi durante i primi 4,5 anni di *follow-up* e 1-2 volte l'anno per i successivi 8 anni. L'altezza da adulti è stata determinata all'età media di 24,9±2,7 anni. La stadiazione di Tanner\* è stata utilizzata annualmente fino al compimento dei 18 anni o fino al momento in cui i partecipanti raggiungevano la maturità sessuale.

Ad ogni visita, veniva misurata l'altezza attraverso uno stadiometro e venivano raccolte informazioni sullo stato di salute e l'utilizzo dei farmaci. Durante i primi 8 anni di *follow-up* le informazioni acquisite durante le visite sono state integrate con quelle ottenute dalle telefonate intercorse con i partecipanti. L'altezza adulta è stata definita sia come la media di tutte le misurazioni effettuate a ≥18 anni per le donne e a ≥20 anni per gli uomini o come altezze superiori di almeno 1 cm rispetto all'altezza ottenuta almeno un anno prima.

Sono state ottenute misurazioni di 943 soggetti: di questi, il 96,8% riguardavano ragazze di almeno 18 anni e ragazzi di almeno 20 anni. Il 3,2% delle misurazioni erano rappresentate dalle altezze superiori di almeno 1 cm rispetto all'altezza ottenuta almeno un anno prima. L'altezza media corretta è stata di 1,2 cm più bassa nel gruppo trattato con budesonide rispetto al placebo (171,1 cm vs 172,3 cm,  $p<0,001$ ); l'altezza media nel gruppo trattato con nedocromil è risultata, invece, simile al placebo (172,1 cm vs 172,3 cm,  $p=0,61$ ).

Il deficit di altezza nei soggetti che assumevano budesonide è stato maggiore nelle donne (-1,8 cm,  $p<0,001$ ) che negli uomini (-0,8 cm,  $p=0,10$ ), anche se l'effetto del farmaco non variava significativamente in base al sesso.

L'effetto di budesonide sull'altezza da adulto non era influenzato dall'età all'ingresso nel trial, dall'etnia, o dalla durata dell'asma all'ingresso nello studio.

Il deficit di altezza medio corretto nel gruppo budesonide confrontato col placebo è stato di 1,3 cm dopo 2 anni di trattamento [IC 95%: -1,7 - -0,9] e di 1,2 cm [-2,0 - -0,4] alla fine del trial CAMP ed è risultato persistente nell'età adulta senza ulteriori progressi (-1,2 cm; 95% IC: -1,9 - -0,5).

Globalmente, per entrambi i sessi la differenza nella velocità di crescita osservata nei primi 2 anni di trattamento con budesonide rispetto al placebo è stata riportata soprattutto nei partecipanti in età prepuberale: ragazze 5-10 anni:  $p=0,001$ ; ragazze 11-15 anni:  $p=0,54$ ; ragazzi 5-10 anni:  $p=0,001$ ; ragazzi 11-15 anni:  $p=0,57$

Durante il periodo di studio tra 4 e 6 anni la dose media corretta di farmaci inalatori è stata di 636,1 mg per budesonide, 88,5 mg per nedocromil e 109,6 per il placebo ( $p<0,001$  e  $p=0,14$ , rispettivamente). Durante il *follow-up* effettuato al termine dello studio la dose media corretta assunta è stata di 381,0 mg per budesonide, 347,9 mg per nedocromil e 355,0 per il placebo ( $p=0,55$  e  $p=0,87$ , rispettivamente). È stato osservato che una dose giornaliera più elevata è associata ad una minore altezza in età adulta (-0,1 cm per ogni µg/kg,  $p = 0,007$ ); inoltre la minore altezza è stata riportata per gli ispanici, il sesso femminile, lo stadio Tanner maggiore, un più alto BMI, una maggiore durata dell'asma, la reattività ai test cutanei e la carenza di vitamina D al basale (per ogni variabile:  $p<0,001$ ). Sebbene gli effetti sistemici dei CSI siano dose-dipendenti, essi dipendono anche dall'indice terapeutico e dal tipo di dispositivo utilizzato per l'erogazione. Alla luce di questi risultati, gli autori concludono quindi che potrebbe essere utile considerare questi fattori nella scelta del CSI.

In conclusione, la riduzione della crescita osservata in seguito a somministrazione di CSI in età prepuberale persiste nell'età adulta. E' necessario valutare, tuttavia, il rapporto beneficio/rischio per quanto riguarda il controllo dell'asma persistente in età pediatrica, scegliendo ovviamente la minima dose efficace di CSI.

L'iniziale diminuzione di altezza associata all'uso di glucocorticoidi per via inalatoria nei bambini in età prepuberale persiste anche nell'età adulta, benché tale riduzione non sia progressiva o cumulativa.

**Parole chiave:** glucocorticoidi, asma, pediatria

**Riferimento bibliografico:** Kelly H.W. et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N. Engl J Med (2012); 367:904-912.

#### Note

\***Stadiazione di Tanner:** Stadiazione che Tanner ha elaborato riguardante i più comuni segni della maturazione sessuale. I ragazzi e le ragazze vengono valutati su una scala a 5 punti. I ragazzi sono classificati in base allo sviluppo genitale e crescita dei peli pubici, e le ragazze sono classificate per lo sviluppo del seno e la crescita dei peli pubici.

### Effetti teratogeni dei farmaci antiepilettici

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Durante la gravidanza, la maggior parte delle donne con epilessia attiva necessita di trattamento con farmaci antiepilettici (AED) frequentemente usati per altre indicazioni come emicrania, sindromi dolorose e disturbi psichiatrici, prevalenti tra le donne in età fertile. Grande preoccupazione è data dai possibili effetti teratogeni degli AED: devono essere valutati i rischi dati dal loro utilizzo rispetto a quelli associati al disturbo da trattare. Effetti avversi sul feto sono rappresentati da perdita fetale, ritardo nella crescita intrauterina, malformazioni congenite, anomalie nello sviluppo postnatale e problemi comportamentali.

In studi precedenti sono stati osservati tassi più elevati del previsto di difetti alla nascita tra bambini di madri con epilessia, la causa è probabilmente multifattoriale, ma la principale ragione è rappresentata dagli AED. Nonostante i rischi associati ad essi, i medici devono comunque prescriberli a donne con epilessia che stanno prendendo in considerazione una possibile gravidanza, in quanto le convulsioni possono danneggiare sia la madre che il feto. L'epilessia è una malattia grave e le convulsioni possono essere occasionalmente fatali.

Nel rapporto "Inchieste confidenziali nelle morti materne" nel Regno Unito si osservava che di 260 decessi materni, 14 (5%) erano per epilessia. I rischi fetali associati alle crisi materne non sono ben chiari, ma le crisi tonico-cloniche generalizzate possono indurre acidosi lattica fetale, ipossia e stati epilettici che possono causare morte del feto, inoltre, crisi tonico-cloniche frequenti durante la gravidanza sono state associate ad una cattiva *performance* cognitiva in età pediatrica.

L'obiettivo dello studio è quello di bilanciare questi rischi e di scegliere un trattamento che è efficace nella prevenzione di crisi gravi e di minimizzare gli effetti avversi al feto.

E' difficile stimare il tasso di aborti spontanei nelle donne che ricevono AED perché molti aborti si verificano all'inizio della gravidanza e possono non essere riconosciuti. Una grande parte degli aborti spontanei è associata ad anomalie cromosomiche, che però non sono state studiate in popolazioni con epilessia. In un recente studio fatto in India, in una popolazione di 18272 donne, sono state arruolate donne con epilessia (n=718) e donne controllo prima della gravidanza, seguite per tutte le gravidanze. La percentuale di aborti spontanei era più alta tra le donne con epilessia (4%) rispetto ai controlli (2%), dato non significativo. Il rischio di aborto era maggiore utilizzando valproato (8%) rispetto agli altri farmaci. In un altro studio, in donne con epilessia si verificavano aborti spontanei. La percentuale era più bassa tra le donne che assumevano anche acido folico (6%), rispetto a quelle senza (13%), suggerendo un effetto protettivo dell'acido stesso, questa però non poteva essere considerata una prova vista la non



randomizzazione e la parziale retrospettività di questo studio. Gli AED potrebbero incidere sulla crescita fetale. In particolare, l'interesse è stato rivolto alla possibilità che questi farmaci determinino una riduzione della circonferenza della testa nei neonati perché questo potrebbe essere associato con deficit funzionali. Risultati da studi di coorte hanno mostrato un numero crescente di neonati con circonferenza della testa piccola tra quelli esposti in utero a politerapia o monoterapia con primidone o fenobarbital, carbamazepina o valproato rispetto ai non esposti. Il significato clinico di questi risultati è incerto perché la microcefalia (circonferenza testa < 3 deviazioni standard del normale) non sembra verificarsi ad un tasso più elevato in neonati esposti in utero a AED. Sono state descritte associazioni tra esposizione ad alcuni AED e dimorfismi nei bambini, alcune in combinazione con gravi malformazioni e problemi di apprendimento e comportamentali. Tali sindromi sono state descritte a seguito di associazione con fenitoina, carbamazepina e valproato, le loro caratteristiche dipendono in modo specifico dal tipo di AED utilizzato dalla madre. Le caratteristiche facciali viste dopo esposizione a valproato sembrano essere marcatori di severità della sindrome anticonvulsivante fetale. C'è una considerevole sovrapposizione nelle caratteristiche del viso in bambini esposti a diversi AED, e molte di queste caratteristiche appartengono a questa sindrome che si manifesta frequentemente anche tra bambini non esposti. Le malformazioni congenite gravi sono generalmente definite come anomalie strutturali di importanza chirurgica, medica, funzionale o cosmetica che avvengono durante l'organogenesi, entro le 8-10 settimane di gestazione, spesso prima che la donna sappia di essere incinta. E' stato confermato che i rischi di tali malformazioni sono maggiori (circa 3 volte) in bambini esposti in utero a AED rispetto ai bambini di donne sane. Anche se molti studi danno la stessa definizione di malformazioni congenite gravi, ci sono casi *borderline* che sono classificati diversamente dai vari ricercatori. Bisogna quindi essere consapevoli dei criteri di esclusione e di inclusione utilizzati perché influenzeranno i tassi di malformazione riportati. Per valutare i tassi di malformazioni dopo esposizione ai diversi AED sono stati utilizzati Registri di popolazione a livello nazionale dai paesi nordici (Svezia, Norvegia, Finlandia e Danimarca). In tutti questi paesi si osservava un aumento di malattie congenite gravi tra i bambini esposti a monoterapia (soprattutto con valproato) rispetto a tutti i bambini nati. Al contrario, l'esposizione a lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, gabapentina e levitiracetam non erano associate con un aumento del tasso di difetti gravi alla nascita, anche se, per topiramato, gabapentina e levitiracetam, il numero di casi esposti era troppo basso per consentire delle conclusioni significative.

Ci sono quindi importanti limiti negli studi basati sui registri nazionali: il numero di donne per singolo farmaco è piccolo; i registri non comprendono informazioni sulla validazione delle diagnosi di epilessia delle madri o informazioni sull'indicazione del trattamento; l'informazione su altri fattori di rischio rilevanti è scarsa (storia familiare, fumo, assunzione di alcol e abuso di farmaci); le gravidanze che erano state interrotte per malformazioni prenatali importanti non sono state considerate e molti registri non comprendevano informazioni sul dosaggio del farmaco. Per superare alcuni limiti degli studi precedenti, alla fine degli anni '90 sono stati creati registri di gravidanze con epilessia il cui scopo era quello di arruolare un grande numero di donne che avevano assunto AED durante la gravidanza e riportare gli esiti delle gravidanze. Il registro del Nord America (NAAPR) delle gravidanze con AED include dati di donne degli USA e del Canada, quello del Regno Unito (UK) comprende dati di donne del Regno Unito e dell'Irlanda. Il registro internazionale della gravidanza e dei farmaci antiepilettici (EURAP) include dati di donne che provengono da 40 paesi in tutto il mondo. Nonostante le metodiche simili, ci sono differenze significative. Un esempio è la finestra temporale per la valutazione dell'esito della gravidanza: i registri NAAPR ed UK valutano le malformazioni entro 2-3 mesi dopo il parto, mentre EURAP ha un *follow-up* fino a 12 mesi dalla nascita. Una finestra temporale maggiore potrebbe permettere di trovare malformazioni che non sono osservabili subito dopo la nascita (cardiache, dell'anca e renali) e potrebbe influenzare il confronto tra AED in quanto i diversi farmaci sono associati con i diversi tipi di malformazioni. I tassi di malformazioni erano più alti per il valproato (5% all'11%), mentre erano più bassi con carbamazepina e lamotrigina (in molti casi simili tra loro). E' stato dimostrato che la politerapia con AED, rispetto alla monoterapia, porta ad un rischio più grande di malformazioni gravi. L'aumento di rischio associato con la politerapia sembra dipendere dal coinvolgimento del valproato. Nel NAAPR, la monoterapia con lamotrigina era associata con un tasso di malformazione del 2%; la politerapia lamotrigina-valproato era del 9% e se lamotrigina era

associata a qualsiasi altra AED il tasso era del 3%. Il tasso di malformazione con carbamazepina in monoterapia era del 3%, se carbamazepina era associata a valproato il tasso era del 15%, mentre era del 2% se era associata ad un altro AED. In accordo con i dati NAAPR, il rischio di malformazioni sembra essere più grande con la terapia col valproato rispetto alle politerapie lamotrigina-valproato e carbamazepina-altro AED diverse da valproato. Le malformazioni congenite gravi comprendono una vasta gamma di malformazioni con diversi effetti sulla funzione e sulla qualità della vita (da ipospadia a difetti del tubo neurale gravemente invalidanti). Risultati da NAAPR suggeriscono che i neonati esposti a lamotrigina all'inizio della gravidanza avevano un incremento di dieci volte del tasso di palatoschisi o di labbro leporino e neonati esposti a topiramato avevano un incremento di dieci volte del tasso di labbro leporino rispetto ai neonati non esposti. Nei registri UK si sono osservati aumenti simili nel rischio di palatoschisi o di labbro leporino. Per studiare l'associazione tra alcune malformazioni specifiche e l'esposizione a lamotrigina, valproato e carbamazepina è stato utilizzato il database di Sorveglianza Europea delle Anomalie Congenite (EUROCAT), che contiene dati di anomalie congenite da 14 stati europei. L'uso di monoterapia valproato, confrontato con il non utilizzo di AED, era associato con l'aumento di rischio per la spina bifida (OR 12,7; IC 95% 7,7-20,7), difetto del setto atriale (2,5; 1,4-4,4), palatoschisi (5,2; 2,8-9,9), ipospadia (4,8; 2,9-8,1), polidattilia (2,2; 1,0-4,5) e craniosinostosi (12,7; 7,7-20,7). In un'analisi simile, basata sui dati EUROCAT, la sola malformazione associata con l'esposizione a monoterapia con carbamazepina era la spina bifida (2,6; 1,2-5,3) rispetto al non utilizzo di AED. Questi dati non forniscono un confronto diretto tra diversi AED, più utile per le decisioni cliniche, servirebbe un numero enorme di osservazioni. Sebbene finora nessuno dei registri di gravidanza ha avuto sufficiente potenza statistica per il confronto formale tra farmaci, molti studi di coorte riportano informazioni su specifiche malformazioni in associazione con l'esposizione a cinque diversi AED in monoterapia. Sebbene il periodo cruciale per tutte le anomalie strutturali causate da farmaci o altre ragioni è limitato al primo trimestre, l'esposizione ai farmaci per tutta la gravidanza potrebbe influire sullo sviluppo cognitivo del feto e del bambino.

Come è stato discusso dagli anni '70, il trattamento con AED durante la gravidanza può influire negativamente sullo sviluppo mentale del bambino esposto. Lo studio "Effetti nello sviluppo neurologico e farmaci antiepilettici" (NEAD) è uno studio prospettico accuratamente progettato che aveva lo scopo di confrontare gli *outcome* cognitivi a 6 anni di età dopo esposizione a monoterapia con valproato, carbamazepina, lamotrigina o fenitoina, non includeva però un gruppo di controllo. Sono stati pubblicati i risultati provvisori su 309 bambini all'età di 3 anni. E' stato dimostrato che bambini esposti a valproato avevano un QI medio di 9 punti più basso rispetto a bambini esposti a lamotrigina, 7 punti più basso di quelli esposti a fenitoina e 6 punti più basso di quelli esposti a carbamazepina. Il punteggio QI non differiva significativamente tra bambini esposti ai tre AED. Un'analisi successiva su bambini della stessa coorte rivelava che le capacità verbali erano più basse delle capacità non verbali nei bambini esposti ad ognuno di questi AED. In un altro studio prospettico, 198 bambini prima dei due anni, nati da donne epilettiche, sono stati valutati per lo sviluppo cognitivo rispetto a 230 bambini rappresentativi della popolazione generale: i bambini esposti a valproato avevano QI significativamente più bassi, secondo la scala di sviluppo mentale di Griffiths (92; 87,2-96,4 vs 100; 98,9-102,1). Bambini dal registro UK che risiedevano in Irlanda del Nord, esposti a monoterapia con valproato, carbamazepina o lamotrigina sono stati valutati per lo sviluppo neurologico. Dei 258 bambini eleggibili, ne sono stati valutati 138 di età compresa tra i 9 ed i 60 mesi. Le diverse scale di valutazione utilizzate dipendevano dall'età del bambino e venivano misurati ritardo grave o lieve, prestazioni normali o accelerate. Si è osservato un significativo ritardo nello sviluppo nel 9% di bambini esposti a valproato, nel 4% di quelli esposti a carbamazepina e in nessuno di quelli esposti a lamotrigina. Lieve ritardo è stato riportato in 38% di bambini esposti a valproato, 16% di quelli esposti a carbamazepina e 3% di quelli esposti a lamotrigina. Dei bambini controllo, 2% aveva ritardo significativo e 2% aveva ritardo lieve.

Un altro studio, che includeva alcuni bambini dal registro UK, confrontava lo sviluppo neurologico in bambini prima dei 2 anni di età esposti a monoterapia levetiracetam (n=51) a quelli con monoterapia valproato (n=44). I bambini esposti a levetiracetam avevano uno score della Scala di sviluppo mentale Griffiths significativamente più alto (99,9%; 97,2-102,8%) rispetto a quelli esposti a valproato (87,9%; 82,7-93,2%) e non differivano dai bambini controllo della popolazione generale.

E' stato suggerito che l'utilizzo materno dei AED durante la gravidanza, inoltre, influenza il comportamento del bambino esposto. In uno studio prospettico di coorte, in 4 (6%) dei 64 bambini esposti in utero a valproato in monoterapia, era stata fatta una diagnosi di autismo. Nessuno dei 76 bambini esposti in utero a carbamazepina e 1 dei 44 bambini esposti a lamotrigina avevano autismo. In uno studio di popolazione di base danese è stata confermata la relazione tra esposizione a valproato e autismo. Il rischio relativo di autismo in bambini esposti a valproato durante la gravidanza rispetto a bambini di madri sane era di 2,6 (1,3-5,0). Diversi studi hanno riportato che il rischio di malformazioni gravi aumenta con la dose prescritta di valproato, in generale il rischio è maggiore alle dosi superiori a 600-1500 mg/die.

In uno studio del Registro UK, i maggiori rischi di malformazioni erano riportati con dosi di lamotrigina superiori a 200 mg/die, anche se questi risultati non erano confermati nel NAAPR o dal Registro Internazionale. La valutazione più sistematica dei rischi dose-dipendenti delle malformazioni era basata sui dati EURAP. Al momento del concepimento, per tutti e 4 i farmaci inclusi nell'analisi: carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital e valproato era stata osservata un aumento nel tasso di malformazione all'aumentare della dose. Confrontato con lamotrigina a meno di 300 mg/die, i rischi di malformazione erano significativamente più grandi con valproato e fenobarbital a tutte le dosi studiate e con carbamazepina a dosi superiori a 400 mg/die. Le dosi di valproato sotto i 700 mg/die erano associate con un tasso di malformazione simile a quello di carbamazepina 400-1000 mg/die, fenobarbital meno di 150 mg/die e lamotrigina 300 mg/die o più. L'effetto di valproato sui risultati cognitivi sembra anche essere correlato alla dose. Nello studio NEAD, la prestazione verbale e non verbale era negativamente associata con la dose di valproato tra i bambini esposti. Comunque, i QI dei bambini le cui madri prendevano valproato a dosi inferiori a 1000 mg/die erano simili agli QI in quelli esposti ad altri AED.

Negli ultimi anni le nostre conoscenze sugli effetti dei tre AED di seconda generazione più frequentemente utilizzati (carbamazepina, lamotrigina e valproato) sono molto aumentate. Una scoperta importante è il tasso significativamente più basso delle malformazioni con esposizione a carbamazepina e lamotrigina rispetto a valproato (probabilmente anche fenobarbital, ma i dati sono limitati). L'inclusione di valproato nella politerapia è anche associata con un maggiori rischi rispetto ad una combinazione senza. I dati sugli effetti degli AED sul neurosviluppo sono meno definitivi perché molti studi valutano bambini in età molto precoce. Comunque, i risultati sono coerenti col fatto che bambini esposti a valproato hanno più problemi di neurosviluppo che quelli esposti a carbamazepina e lamotrigina. Gli effetti strutturali e funzionali avversi dell'esposizione in utero a AED sembrano essere dose-dipendenti e per il valproato il rischio aumenta alle dosi da 700 mg/die. Questi risultati mostrano l'importanza di cercare la più bassa dose efficace prima del concepimento, indipendentemente da quale AED venga utilizzato. Le concentrazioni di AED nel plasma materno influenza l'esposizione del feto al farmaco. Perciò negli studi futuri, specialmente quelli di valutazione dei risultati cognitivi nei bambini, sarà importante l'introduzione di monitoraggi del livello di farmaco durante la gravidanza, poiché l'esposizione al farmaco alla fine della gravidanza potrebbe influire sulle prestazioni cognitive più tardi nella vita.

Visti i rischi associati a valproato, bisogna valutare in modo urgente gli effetti di seconda generazione degli AED alternativi per il trattamento di epilessie generalizzate idiomatiche. Sono necessari studi separati per valutare gli effetti a lungo termine di questi AED sullo sviluppo cognitivo. Le future analisi dovrebbero includere il confronto tra i diversi AED e i rischi di malformazioni specifiche.

Ampie coorti permetteranno inoltre il confronto tra combinazioni di specifici AED. Ulteriori sfide per la ricerca futura includono la valutazione dei meccanismi teratogeni degli AED e la suscettibilità individuale. I rischi variano con il tipo (AED e dose) di trattamento. Questo fatto dovrebbe essere preso in considerazione quando si seleziona un farmaco per il trattamento dell'epilessia in una donna in età fertile. Le donne in età fertile che hanno già ricevuto il trattamento, durante la gravidanza devono essere visitate periodicamente. Le revisioni del trattamento devono essere intraprese e valutate a lungo prima di pianificare una gravidanza. Il cambio tra AED quando la gravidanza è già in corso è più incerta a causa dei rischi e dei dubbi benefici. I dati sui rischi teratogeni in questa revisione provengono quasi esclusivamente da

studi su donne con epilessia e della loro prole. Sebbene gli effetti teratogeni possano essere simili indipendentemente dall'indicazione, il risultato dell'analisi beneficio-beneficio del proseguimento del trattamento è probabilmente diverso quando gli AED sono impiegati per trattare diverse malattie, per esempio emicrania, disturbi psichiatrici o epilessia.

**Parole chiave:** gravidanza, epilessia, farmaci antiepilettici.

**Riferimenti bibliografici:** Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:803-13.

**Studio randomizzato sull'efficacia di teriparatide [Human Parathyroid Hormone (PTH) 1-34] a singola dose settimanale sulla riduzione di nuove fratture vertebrali in soggetti con osteoporosi primaria e alto rischio di fratture: studio TOWER (Once-Weekly Efficacy Research Trial)**

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

L'osteoporosi è una patologia ossea caratterizzata dalla compromissione della resistenza ossea e, conseguentemente, da suscettibilità alle fratture. L'iniezione quotidiana di teriparatide alla dose di 20 µg è uno dei più potenti trattamenti farmacologici attualmente disponibili per i pazienti con osteoporosi primaria, inclusi gli uomini e le donne in post-menopausa. In studi di fase 2, la somministrazione di teriparatide una volta a settimana ha determinato un incremento della formazione ossea e della densità minerale ossea (BMD) attraverso un miglioramento della microarchitettura sia nell'osso trasecolare sia corticale con un incremento del tasso di formazione ossea. Tuttavia, l'efficacia sul rischio di fratture in pazienti con osteoporosi primaria non è stata ancora esaminata.

Lo studio TOWER è stato condotto con l'obiettivo di determinare l'efficacia della somministrazione di teriparatide una volta a settimana sulla riduzione del rischio di fratture vertebrali in soggetti con osteoporosi primaria, inclusi uomini anziani e donne in post-menopausa.

TOWER è uno studio di fase 3, randomizzato, multicentrico, doppio cieco, placebo-controllato condotto in Giappone. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere settimanalmente un'iniezione sottocute di teriparatide al dosaggio di 56,5 µg o il placebo per 72 settimane. Tutti i soggetti hanno ricevuto giornalmente un supplemento orale di 610 mg di calcio, 400 UI di vitamina D e 30 mg di magnesio. I soggetti eleggibili per lo studio sono stati uomini in buono stato di salute e donne in post-menopausa, di età compresa tra 65 e 95 anni, che presentavano da 1 a 5 fratture vertebrali, con bassa BMD (*Bone Mineral Density*) (T-score ≤ -1,67) a livello di colonna lombare (L2 a L4), collo del femore, anca, con almeno una DEXA (dual-energy x-ray absorbiometry) del radio distale o radiometria del secondo metacarpo destro. Criteri di esclusione sono stati la presenza di altre patologie del metabolismo osseo con riduzione della BMD, della resistenza ossea vertebrale o della densitometria minerale ossea. Criteri di esclusione addizionali sono stati: livelli di calcemia ≥ 11,0 mg/dl; evidenza di patologia renale, epatica o cardiaca, o condizioni cliniche giudicate inadeguate per la partecipazione allo studio; rischio di osteosarcoma (malattia di Paget); storia di neoplasia ossea, esostosi, radioterapia, livelli sierici di fosfatasi alcalina superiori 2 volte il limite superiore della norma. Sono stati esclusi anche i soggetti che avevano assunto bifosfonati nelle ultime 52 settimane o calcitonina, forma attiva della vitamina D<sub>3</sub>, vitamina K, estrogeni, modulatori selettivi del recettore degli estrogeni, ipriflavone, o steroidi anabolizzanti nelle ultime 8 settimane. L'*end-point* primario è stato l'incidenza di nuove fratture vertebrali (da T4 a L4), radiograficamente confermate. L'*end-point* secondario includeva: l'incidenza di fratture vertebrali e non-vertebrali; i cambiamenti della BMD della colonna lombare, dell'anca e del collo del femore rispetto al basale; le differenze nei livelli dei marker biochimici di formazione e riassorbimento osseo. Le radiografie della colonna vertebrale in proiezione laterale sono state effettuate allo *screening*, al basale e a 24, 48 e 72 settimane. La BMD della colonna vertebrale e dell'anca è stata misurata tramite DEXA al basale e a 24, 48 e 72 settimane in 292 e 340

soggetti, rispettivamente. Nei campioni di siero sono state misurate le concentrazioni di osteocalcina, P1NP (procollagen type I amino-terminal pro-peptide, è il più efficace marcatore di neoformazione ossea: la sua concentrazione è direttamente proporzionale alla quantità di nuovo collagene) e calcio, al basale e a 4, 12, 24, 48 e 72 settimane. Negli stessi tempi sono state misurate le concentrazioni urinarie di u-NTX (urinary N-telopeptide of type I collagen; è un efficace biomarcatore rilasciato nel siero e nelle urine nel corso del rimodellamento osseo) e calcio. La valutazione della sicurezza è stata effettuata registrando tutti gli eventi avversi (AE), gli eventi avversi seri (SAE) e gli AE che hanno comportato l'interruzione dello studio. In 75 centri in Giappone sono stati screenati 809 soggetti di cui 601 arruolati e 578 randomizzati a 2 gruppi di trattamento: 290 al gruppo teriparatide e 288 a quello placebo. L'età media dei soggetti è stata 75,3 anni e il T-score\* medio all'inizio del trattamento è stato -2,7 per la colonna vertebrale, -2,1 per l'anca e -2,4 per il collo del femore. Alla settimana 72, 442 (76,5%) soggetti hanno completato lo studio, 200 (70%) nel gruppo teriparatide e 242 (84%) nel gruppo placebo. Hanno interrotto lo studio 90 soggetti del gruppo teriparatide e 46 del gruppo placebo. L'incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali è risultata 3,1% e 14,5% nel gruppo teriparatide e placebo, rispettivamente ( $p < 0,01$ ). Tale rischio è risultato significativamente ridotto nel gruppo teriparatide (rischio relativo, RR 0,20; 95% IC: 0,09-0,45;  $p < 0,01$ ). L'incidenza di nuove fratture vertebrali, misurata ogni 24 settimane a livello vertebrale, dell'anca e del collo del femore è stata, rispettivamente, di 5,0%, 5,1% e 5,3% nel gruppo placebo e 2,3% 0,9% e 0% nel gruppo teriparatide. A 72 settimane, l'incidenza di fratture da fragilità clinica sono state 3,6% e 9,9% nei gruppi teriparatide e placebo rispettivamente ( $p < 0,01$ ). Tra le pazienti, l'incidenza di nuove fratture vertebrali nel gruppo teriparatide e nel gruppo placebo è stata 2,8% e 14,1%, rispettivamente (RR 0,18; 95% IC: 0,08 - 0,44). Il rischio di fratture vertebrali da fragilità clinica si è ridotto significativamente nel gruppo teriparatide, dal 73% per tutti i pazienti al 78% per le pazienti. L'incidenza di fratture cliniche non-vertebrali nel gruppo teriparatide e nel gruppo placebo è stata 4,7 e 5,5%, rispettivamente. L'incremento della BMD rispetto al basale nel gruppo teriparatide è stato del 6,7% (95% IC: 5,7 - 7,7) nella colonna vertebrale, 3,1% (95% IC: 2,1 - 4,0) nell'anca e 1,8% (95% IC: 0,8 - 2,8) nel collo del femore. I corrispettivi valori per il gruppo placebo sono stati 0,3% (95% IC: -0,5 - 1,1), 0,1% (95% IC: -0,7 - 0,8) e -0,5% (95% IC: -1,6 - 0,3). Nelle pazienti, l'aumento della BMD rispetto al basale nel gruppo teriparatide è stato 6,7% (95% IC: 5,7 - 7,7) nella colonna vertebrale, 2,9% (95% IC: 2,0 - 3,9) nell'anca e 1,8% (95% IC: 0,8 - 2,9) nel collo del femore. I corrispettivi valori per il gruppo placebo sono stati 0,3% (95% IC: -0,5 - 1,1), 0,1% (95% CI: -0,7 - 0,9) e -0,6% (95% CI: -1,6 - 0,4). I livelli sierici di osteocalcina sono rimasti costanti nel gruppo placebo e sono aumentati significativamente nel gruppo teriparatide in media del 24,6%. I livelli sierici di P1NP nel gruppo teriparatide sono aumentati del 15,1% e sono stati significativamente più alti rispetto al placebo fino alla 12 settimana, per poi ridursi significativamente dalla 48 settimana. I livelli di u-NTX nel gruppo placebo tendevano all'aumento, mentre nel gruppo teriparatide sono diminuiti significativamente in media del 12,2%. I livelli sierici di calcio non hanno presentato differenze durante il periodo di studio; il valore più elevato osservato è stato 11,6 mg/dl nel gruppo teriparatide e 12,1 mg/dl nel gruppo placebo. La concentrazione media di calcio urinario è risultata diminuita nel gruppo teriparatide rispetto al placebo. I dati di sicurezza per i 578 pazienti in studio non hanno evidenziato differenze tra i 2 gruppi in termini di frequenza di ogni AE, morte o SAE. Gli AE che hanno portato alla morte sono stati: disordini cardiaci e cancro alla cistifellea nel gruppo teriparatide; emorragia cerebellare, cancro allo stomaco, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza valvolare aortica e infarto del miocardio nel gruppo placebo. Non sono state riscontrate differenze tra i 2 gruppi nella frequenza di SAE. Gli AE più numerosi nel gruppo teriparatide sono stati: nausea ( $p < 0,01$ ), cefalea ( $p = 0,03$ ), disturbi addominali ( $p = 0,03$ ), e vomito ( $p = 0,02$ ). Questi disturbi si sono presentati e si sono risolti entro 12 ore e sono stati generalmente lievi, tollerabili e riconducibili al trattamento. I soggetti che hanno interrotto lo studio a causa di AE sono stati di più nel gruppo teriparatide (19,3%) rispetto al placebo (6,6%;  $p < 0,01$ ). Lo studio presenta alcuni limiti: include soggetti di età  $> 65$  anni con alto rischio di fratture; gli effetti del trattamento sul rischio di fratture potrebbero differire in pazienti giovani con osteoporosi; lo studio non è stato disegnato per rilevare l'efficacia sul rischio di fratture non-vertebrali; ulteriore limite potrebbe essere rappresentato dalla significativa differenza nel numero di soggetti che ha interrotto lo studio.

L'iniezione settimanale s.c. di teriparatide al dosaggio di 56,5 µg riduce l'incidenza di fratture vertebrali in pazienti con osteoporosi primaria, inclusi uomini anziani e donne in post-menopausa.

La somministrazione settimanale invece che giornaliera potrebbe quindi rappresentare un'altra opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti ad altro rischio di fratture ossee da osteoporosi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato supportato da Ashai Kasei Pharma Corporation.

**Parole chiave:** teriparatide, osteoporosi primaria, studio TOWER.

**Riferimenti bibliografici:**

Nakamura T. et Al. Randomized Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial for Examining the Reduction in New Vertebral Fractures in Subjects with Primary Osteoporosis and High Fracture Risk. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):3097-106. Epub 2012 Jun 20.

\*T-score: indica lo scostamento rispetto al picco di massa ossea, cioè al valore massimo di densità ossea che un soggetto ha nel corso della propria vita. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce osteopenia un T-score compreso tra -1 e -2,5; osteoporosi un T-score < -2,5 e osteoporosi stabilizzata un T-score < -2,5 con almeno una frattura osteoporotica.

**Studio di fase 1-2 che ha valutato carfilzomib in combinazione con lenalidomide e basse dosi di desametasone come trattamento di prima linea per il mieloma multiplo**

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Sebbene il mieloma multiplo (MM) rimanga incurabile, l'introduzione della *target therapy* con inibitori del proteasoma (bortezomib) e farmaci immunomodulatori (es. lenalidomide) ha determinato un avanzamento nei *goal* del trattamento, con significativi miglioramenti negli *outcome* a lungo termine. Carfilzomib è un inibitore del proteasoma di nuova generazione, selettivo ed irreversibile. Questo farmaco determina un'inibizione sostenuta del proteasoma senza effetti *off-target*. Studi clinici hanno dimostrato che carfilzomib in monoterapia è in grado di esercitare un'attività anticancro duratura in pazienti con MM recidivante/remittente con un accettabile profilo di tollerabilità, inclusa una limitata neuropatia dopo trattamento prolungato (Blood 119: 5661-5670; Blood doi: 10.1182/blood 2012-05-425934).

L'obiettivo primario dello studio, multicentrico, in aperto e di fase 1-2, è stato determinare la massima dose tollerata di carfilzomib quando aggiunto a lenalidomide e basse dosi di desametasone (CRd) in pazienti con MM di nuova diagnosi durante la fase 1 e valutare la sicurezza e l'attività della terapia CRd in una fase combinata 1-2.

Sono stati arruolati pazienti con un MM di nuova diagnosi eleggibili o meno per il trapianto del midollo, con malattia sintomatica e misurabile tramite i Criteri dell'*International Myeloma Working Group* (Br J Haematol 121: 749-757, 2003; Leukemia 20: 1467-1473, 2006). I pazienti dovevano avere un *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* di 0-2\*. I criteri di esclusione sono stati: neuropatia di grado 3-4, *clearance* della creatinina <50 mL/min o creatininemia ≥2 g/dL, conta dei neutrofili assoluta <1,0 x 10<sup>9</sup>/L, emoglobina <8,0 g/dL, conta delle piastrine <75 x 10<sup>9</sup>/L, comorbidità grave o discrasie di altre cellule del sangue, leucemia plasmacellulare o macroglobulinemia di Waldenström.

I pazienti sono stati sottoposti ad una fase di induzione di cicli di CRd di 28 giorni, fino ad un massimo di 8 cicli, a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Dopo 8 cicli, i pazienti hanno ricevuto la terapia CRd di mantenimento. Inizialmente la terapia di mantenimento era stata pianificata per un tempo indeterminato, ma a causa dei limitati eventi di progressione e della non interruzione della terapia per tossicità, lo studio è stato modificato

a 24 cicli totali di CRd, al termine dei quali la lenalidomide è stata raccomandata come singolo farmaco *off-protocol*. Durante la fase 1, l'*endpoint* primario è stata la valutazione della sicurezza e della massima dose tollerata (MTD) di carfilzomib nella terapia di combinazione CRd. Mentre le dosi di lenalidomide e desametasone sono state fisse, quelle di carfilzomib prevedevano 3 livelli: 20 mg/m<sup>2</sup>, 27 mg/m<sup>2</sup> e la massima dose pianificata (MPD) 36 mg/m<sup>2</sup>. La MTD di carfilzomib è stata definita attraverso un limite di probabilità bersaglio del 20% per la tossicità dose limitante (DLT). La DLT includeva ognuno dei seguenti eventi durante il primo ciclo: impossibilità ad iniziare il ciclo 2 a causa di tossicità correlata al farmaco; grado  $\geq 2$  di neuropatia con dolore; qualsiasi evento avverso di grado  $\geq 3$ ; grado di fatica 4 per più di 7 giorni; qualsiasi tossicità non ematologica richiedente una diminuzione della dose entro il ciclo 1, eccetto *rash* maculopapillare da lenalidomide; grado 4 di neutropenia per più di 7 giorni; neutropenia febbrile; grado 4 di trombocitopenia per più di 7 giorni; grado 3-4 di trombocitopenia associato a sanguinamento o qualsiasi tossicità ematologica richiedente una riduzione della dose entro il ciclo 1. Una volta che la MTD di carfilzomib è stata stabilita, pazienti aggiuntivi sono stati arruolati in fase 2 per raggiungere un campione di 36 pazienti da trattare con la dose MTD. L'*endpoint* primario è stata la frequenza di risposta almeno vicina a quella completa (nCR) dopo 4 cicli. Gli *endpoint* secondari hanno incluso il tasso di risposta globale, definito come PR o meglio ( $\geq$ PR), tempo allo studio, durata di risposta, tempo alla progressione, tossicità e tollerabilità complessiva del trattamento e la flessibilità della SCC (*Stem Cell Collection*) dopo il ciclo 4.

Per i cicli di induzione (1-8), carfilzomib (20, 27, 36 mg/m<sup>2</sup>) è stato somministrato per via endovenosa ai giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16. Le dosi corrispondenti a 20 e 27 mg/m<sup>2</sup> sono state infuse in 5-10 minuti, mentre la dose corrispondente a 36 mg/m<sup>2</sup> è stata infusa in 30 minuti. Lenalidomide (25 mg) è stata somministrata per via orale i giorni 1-21 di ogni ciclo. Desametasone (40 mg per i cicli 1-4, 20 mg per i cicli 5-8) è stato somministrato per via orale o endovenosa ai giorni 1, 8, 15 e 22.

Durante il CRd mantenimento (cicli 9-24), i farmaci in studio sono stati somministrati alla stessa dose della prima fase di induzione, lenalidomide e desametasone sono stati continuati con lo stesso schema, mentre carfilzomib è stato somministrato meno frequentemente (giorni 1, 2, 15 e 16). Dal ciclo 25, è stato raccomandato ai pazienti di continuare il trattamento con la singola lenalidomide alla massima dose tollerata. Ai pazienti è stato richiesto di mantenere un'adeguata idratazione; erano stati trattati profilatticamente con ciprofloxacina o un antibiotico simile, valaciclovir o un antivirale simile, un inibitore della pompa protonica o un antagonista H<sub>2</sub> e aspirina, eparina a basso peso molecolare o clopidogrel. Per tutti i pazienti ricevuti almeno una dose di farmaco in studio, la tossicità è stata valutata in accordo ai criteri *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) *version 3.0*<sup>\*\*</sup>. La risposta della malattia è stata valutata in accordo ai criteri IMWG (*International Myeloma Working Group*). Le valutazioni sono state effettuate allo *screening*, al giorno 1 e 15 del primo ciclo e al giorno 1 dei cicli seguenti. I pazienti che non avevano ricevuto 4 cicli sono stati considerati *non-responder*.

Tra ottobre 2009 e giugno 2011 sono stati arruolati 53 pazienti. La coorte della fase 1 corrispondeva a 4 pazienti con carfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup>, 13 a 27 mg/m<sup>2</sup> e 18 a 36 mg/m<sup>2</sup>. Altri 18 pazienti sono stati arruolati per la fase 2. La popolazione era prevalentemente maschile (74%) con età compresa tra 35-81 anni di cui il 43% era >65 anni. Il *follow-up* medio è stato di 13 mesi, con tutti i 53 pazienti valutabili per la risposta. La durata media del trattamento è stata di 12 cicli. Alla data di *cut-off*, 30 novembre 2011, 29 pazienti erano in fase di mantenimento CRd e 5 pazienti procedevano al trattamento con la singola lenalidomide (durata media 1 ciclo). Il regime CRd non sembra avere un impatto negativo su SCC. 35 pazienti eleggibili per il trapianto che ottenevano almeno un PR dopo 4 cicli si sono sottoposti a SCC.

Non ci sono state DLT nella coorte da 20 mg/m<sup>2</sup>. Un paziente della coorte 27 mg/m<sup>2</sup> ha avuto una DLT con neutropenia asintomatica di grado 3, che si è risolta entro pochi giorni. Due pazienti hanno avuto DLT nella coorte da 36 mg/m<sup>2</sup>: un edema polmonare di grado 4 e una dispnea di grado 3. Sebbene la probabilità di DLT è stata <20% per MTD, questi dati hanno indicato una tendenza dose-dipendente di incremento di DLT. La fase 2 ha previsto l'uso di carfilzomib ad una MPD di 36 mg/m<sup>2</sup>, senza determinazione di MTD. Il 62% dei pazienti avevano ottenuto almeno una nCR, 81% almeno un VGPR e 98% almeno un PR dopo una

media di 12 cicli. In generale le risposte sono state rapide e migliori con trattamento continuo e duraturo.

Il trattamento prolungato con CRd ha incrementato la quantità di pazienti con almeno nCR. Al termine del 4° ciclo, il 38% erano in nCR, il 6% in sCR (risposta rigorosamente completa). In pazienti che avevano ricevuto almeno 8 cicli, il 78% aveva almeno una nCR con il 61% di sCR. Tutti i pazienti che avevano ottenuto sCR avevano mantenuto la risposta per una media di 9 mesi.

Le tossicità più comuni nella fase di induzione sono state iperglicemia (72%), trombocitopenia (68%), anemia (60%), edema (47%), ipofosfatemia (45%) e fatica (38%). Complessivamente il regime CRd è stato ben tollerato durante la fase di induzione, solo un paziente ha interrotto il trattamento a causa della tossicità (edema polmonare). Le tossicità più comuni nella fase di mantenimento sono state linfopenia (30%), leucopenia (26%) e fatica (25%). Non ci sono state morti relative al trattamento.

Questo studio di fase 1-2 ha dimostrato che il trattamento con CRd è stato ben tollerato e altamente attivo in pazienti con MM di nuova diagnosi. Un follow-up a lungo termine aiuterà a meglio caratterizzare la durata della risposta con questo regime, così come la tollerabilità a lungo termine. Sulla base dei risultati di questo studio, carfilzomib a 36 mg/m<sup>2</sup> nel regime CRd, appare ben tollerato come trattamento di prima linea e dovrebbe essere considerato per ulteriori studi. Il regime CRd potrebbe essere una valida opzione di trattamento di prima linea.

I dati di efficacia della popolazione combinata di fase 1 e 2 hanno indicato una rapida e profonda risposta con CRd. Le risposte sono migliorate con un trattamento continuato, con cui la maggioranza otteneva almeno una nCR, per eccedere il 75% dei pazienti ricevuti 8 cicli o più. Non ci sono stati eventi avversi che potrebbero precludere l'uso del regime CRd con carfilzomib 36 mg/m<sup>2</sup>. Questi risultati sono molto incoraggianti ma lo studio presenta dei limiti: dimensione del campione, disegno non randomizzato a singolo braccio, mancanza di una revisione centralizzata dei risultati e una popolazione in studio che comprendeva soggetti sia eleggibili che non per il trapianto. Questi risultati richiederanno la validazione in studi randomizzati per dimostrare definitivamente i benefici dell'aggiunta di carfilzomib a Rd. E' tuttora in corso uno studio di fase 3 che compara CRd con Rd per il trattamento di pazienti con MM recidivante.

**Parole chiave:** carfilzomib+lenalidomide+desametasone, mieloma multiplo, studio di fase 1 e 2.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato in parte supportato da Onyx Pharmaceuticals e Celgene Corporation, che hanno anche provveduto a fornire rispettivamente carfilzomib e lenalidomide.

**Riferimento bibliografico:**

A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 1801-1809.

**Note:**

*\*Il Performance Status viene espresso secondo la scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS), il sistema adottato anche dall'organizzazione mondiale della sanità (WHO):*

*0: Capace di condurre una normale attività e una normale vita di relazione, senza alcuna restrizione.*

*1: Capace di condurre una attività lavorativa leggera, in grado di affrontare cure ambulatoriali*

*2: Incapace di compiere una attività lavorativa, capace di accudire a se stesso e di affrontare cure ambulatoriali, in riposo assoluto per meno del 50% delle ore diurne*

*\*\*La CTCAE v3.0 è una terminologia descrittiva usata per riportare gli eventi avversi (EA). Per ciascun EA viene utilizzata la seguente scala:*

*Grado 1: EA leggero*

*Grado 2: EA moderato*

*Grado 3: EA grave*

*Grado 4: EA pericoloso per la vita o disabilitante*

*Grado 5: Morte correlata all'EA*



**Studio I-COMBINE: Valutazione dell'efficacia e del profilo di sicurezza di irbesartan/amlodipina come combinazione a dose fissa in confronto alla monoterapia con amlodipina nei pazienti con ipertensione non controllata con amlodipina alla dose di 5 mg**

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e Del dott. Marco Tuccori

Le linee-guida sull'ipertensione raccomandano l'uso di due farmaci ad azione sinergica quando c'è la necessità di somministrare più di un farmaco per ottenere valori ottimali di pressione arteriosa. Recenti terapie antipertensive combinate includono un *angiotensin receptor blocker* (ARB) in associazione ad un *calcium channel blocker* (CCB). Lo studio clinico I-COMBINE di fase III è stato condotto come parte di un programma di sviluppo clinico per la registrazione di una nuova terapia combinata a dose fissa (irbesartan-amlodipina) per il trattamento di ipertensione.

Gli autori di questo studio hanno valutato se l'effetto antipertensivo, determinato tramite *home blood pressure measurement* (HBPM), della terapia combinata a dose fissa con irbesartan 150 mg/amlodipina 5 mg (I150/A5) era superiore a quello con la sola amlodipina 5 mg (A5) in monoterapia dopo 5 settimane di trattamento.

Questo studio della durata di 10 settimane, multicentrico, a gruppi paralleli, prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione dell'*end-point* in cieco, è stato condotto in 12 Paesi nel periodo compreso tra luglio 2009 e agosto 2010. I criteri di inclusione fondamentali comprendevano soggetti di sesso maschile o femminile,  $\geq 18$  anni di età; ipertensione arteriosa essenziale diagnosticata; trattamento con A5 in monoterapia per almeno 4 settimane; pressione sistolica (SBP)  $\geq 145$  mmHg valutata utilizzando *office blood pressure measurements* (OBPM) dopo 4 settimane. I criteri di esclusione erano costituiti da: media *Office Blood Pressure Measurement* (OBPM)  $\geq 180$  mmHg e/o media diastolica BP (DBP)  $\geq 110$  mmHg alla visita 1; cause note o sospette di ipertensione secondaria; pazienti con stenosi dell'arteria renale bilaterale o stenosi renale monolaterale in monorene, trapianto renale o monorene funzionante; controindicazioni note o ipersensibilità ad amlodipina o irbesartan o storia di angioedema associata alla somministrazione di un ARB o ad una qualsiasi combinazione dei farmaci utilizzati; diabete di tipo I, cirrosi epatica grave (ALT o AST  $> 5$  volte il limite superiore o storia di encefalopatia epatica, varici esofagee o *shunt* porta-cava); insufficienza renale grave nota (incidenza di filtrazione glomerulare stimata  $< 30$  mL/min determinata utilizzando la formula Cockcroft e Gault); uso concomitante di qualsiasi altro farmaco antipertensivo; somministrazione di qualsiasi altro farmaco sperimentale entro 30 giorni prima dell'inclusione; mancanza di valori di BP validi durante il primo periodo di misurazione; presenza di una qualsiasi condizione medica o psicologica grave; e presenza di una qualsiasi altra condizione (es. geografica, sociale) che limita la partecipazione del paziente alla durata dello studio. Sono state escluse anche le donne in gravidanza o in allattamento. I pazienti sono stati randomizzati, utilizzando un sistema di risposta vocale interattiva secondo i seguenti criteri: media SBP  $\geq 135$  mmHg valutata usando HBPM al termine del periodo A (trattamento con A5 in monoterapia da 7 a 10 giorni); buona *compliance* con il protocollo HBPM definito da almeno 12 misurazioni corrette valutate per più di 6 giorni dal primo periodo di misurazione; e un'incidenza di filtrazione glomerulare stimata  $\geq 30$  mL/min.

Il trattamento sperimentato in questo studio è stato A5 e amlodipina 10 mg (A10) e le combinazioni a dose fissa I150/A5 e I150/A10. Dopo almeno 4 settimane di A5 come monoterapia per via orale, una volta al giorno, i pazienti con media SBP in ambulatorio  $\geq 145$  mmHg, sono stati trattati con A5 alla visita 1 per 7-10 giorni (periodo A) in aperto. Alla visita 2 (settimana 0), se i criteri di randomizzazione erano rispettati, i pazienti sono stati suddivisi utilizzando una procedura di randomizzazione centrale (1:1) sia per A5 in monoterapia o per la combinazione a dose fissa I150/A5 per 5 settimane (periodo B). I pazienti hanno assunto 1 cpr/die per via orale dalla visita 2 per 5 settimane fino alla visita 3. Alla visita 3 (settimana 5), i pazienti trattati con A5 in monoterapia passavano ad A10 in monoterapia; quelli trattati con la combinazione a dose fissa I150/A5 ricevevano la combinazione a dose fissa I150/A10. I pazienti assumevano 1 cpr/die per via orale dalla visita 3 per 5 settimane fino alla visita 4 (periodo C). Nessun farmaco è stato somministrato il giorno delle visite 2, 3 e 4. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un programma educativo strutturato alla visita 1, in modo

da essere in grado di valutare le misure di BP secondo una procedura standard. Ai pazienti era richiesto di registrare a casa, l'ora e i valori (SBP, DBP) in un diario. Durante la settimana prima delle visite 2, 3 e 4, i pazienti hanno valutato HBPM utilizzando un monitor automatico per BP. I pazienti hanno effettuato 2 volte al giorno HBPM per 7 giorni secondo la procedura standard: 2 misurazioni in posizione seduta, tra le 6 e le 10 con un minuto di intervallo tra loro, appena prima l'assunzione del farmaco in studio e 2 misurazioni la sera tra le 18 e le 22.

Le misurazioni OBPM sono state prese nel corso di ciascuna visita, utilizzando un dispositivo automatico valido che è stato fornito allo sperimentatore all'inizio dello studio. La variabile di efficacia primaria consisteva nella variazione nella media SBP a casa tra la visita 2 (W0) e la visita 3 (W5). La media SBP a casa era basata sulle misurazioni effettuate dal paziente per almeno 6 giorni per ciascun periodo di misurazione ed è stata calcolata come media di tutte le misurazioni disponibili fino ad un massimo di 24 misurazioni (4 al giorno per 6 giorni). Le variabili di efficacia secondarie erano: 1) la variazione della media DBP a casa, tra la visita 2 (W0) e la visita 3 (W5); 2) la variazione della media SBP e DBP a casa, tra la visita 2 (W0) e la visita 4 (W10); 3) la variazione nella media SBP e DBP a casa, tra la visita 3 (W5) e la visita 4 (W10); 4) la variazione nella media SBP e DBP in ambulatorio, tra la visita 2 (W0) e la visita 3 (W5); 5) la variazione nella media SBP e DBP in ambulatorio, tra la visita 2 (W0) e la visita 4 (W10); 6) la variazione nella media SBP e DBP in ambulatorio, tra la visita 3 (W5) e la visita 4 (W10); 7) la percentuale dei pazienti che ha raggiunto una media SBP a casa < 135 mmHg alla visita 3 (W5) e alla visita 4 (W10); 8) la percentuale dei pazienti controllati a casa (SBP <135 mmHg e DBP <85 mmHg) alla visita 3 (W5) ed alla visita 4 (W10); 9) la percentuale dei pazienti che ha raggiunto una media SBP <140 mmHg alla visita 3 (W5) ed alla visita 4 (W10); e 10) la percentuale dei pazienti controllati in ambulatorio (SBP <140 mmHg e DBP <90 mmHg) alla visita 3 (W5) ed alla visita 4 (W10). La media DBP a casa è stata calcolata come descritto per SBP. La media SBP e DBP in ambulatorio è stata calcolata sulla base del numero di misurazioni disponibili. Il profilo di sicurezza del farmaco in studio è stato valutato utilizzando i seguenti parametri: eventi avversi *treatment-emergent* (TEAEs) riportati dal paziente o osservati dallo sperimentatore, parametri vitali e test di laboratorio. Eventi avversi gravi (SAEs) e non gravi (AEs) sono stati registrati dopo il consenso informato scritto. TEAEs erano definiti come AEs che peggioravano durante il periodo di trattamento (dalla prima dose di A5 somministrata alla visita di inclusione fino al termine dello studio). I parametri vitali (media SBP in ambulatorio, DBP e frequenza cardiaca) sono stati valutati in ciascuna visita. I parametri di laboratorio quali potassio, sodio, creatinina e clearance della creatinina, sono stati valutati almeno 3 giorni prima delle visite 2 e 4. Le analisi delle variabili di efficacia primaria e secondaria sono state condotte utilizzando la popolazione intention-to-treat (ITT).

In seguito all'arruolamento, sono stati randomizzati 290 pazienti: 147 nel gruppo con combinazione a dose fissa e 143 nel gruppo in monoterapia. La popolazione ITT ha incluso 287 pazienti: 144 trattati con I150/A5, seguiti da I150/A10 e 143 trattati con A5, seguiti da A10. Alla randomizzazione, la media HSBP è risultata simile in entrambi i gruppi: 148,5 mmHg nel gruppo I150/A5 e 149,2 mmHg nel gruppo A5. Alla settimana 5, la differenza media aggiustata in HSBP tra i due gruppi era -6,2 mmHg ( $p < 0,001$ ). La percentuale di pazienti controllati (media della pressione a casa <135 e 85 mmHg) è risultata significativamente maggiore nel gruppo I150/A5 rispetto al gruppo A5 ( $p < 0,001$ ). TEAEs sono stati osservati da 20 pazienti (5.0%) su 399 durante il periodo A, da 37 pazienti durante il periodo B (20 [13,8%] su 145 trattati con combinazione a dose fissa e 17 [11,9%] su 143 in monoterapia) e 46 pazienti durante il periodo C (22[15,8%] su 139 pazienti trattati con combinazione a dose fissa e 24 [17%] su 141 in monoterapia). La maggior parte dei TEAEs erano di intensità lieve o moderata e solo pochi sono stati considerati gravi (6 durante il periodo B e 3 durante il periodo C): un TEAE grave non farmaco correlato (colecistite acuta) durante il periodo B ed un TEAE grave associato al farmaco (iperkaliemia) durante il periodo C.

Questo studio è stato il primo che ha valutato l'efficacia antipertensiva e i profili di sicurezza della terapia combinata a dose fissa con irbesartan e amlodipina. La terapia combinata a dose fissa con I150/A5 o I150/A10 ha dimostrato risultati migliori in termini di riduzione della BP ed un profilo di sicurezza favorevole in confronto alla monoterapia con amlodipina. La riduzione dei valori di pressione è importante nel prevenire la morbilità e mortalità cardiovascolare associate all'ipertensione. I limiti di questo studio sono rappresentati da 1) durata breve di trattamento (10 settimane) per cui non è stato possibile valutare l'efficacia o la tollerabilità a lungo termine; 2) i risultati sono applicabili solo a questa popolazione (adulti con ipertensione

essenziale trattati con A5 in monoterapia per almeno 4 settimane) e non possono essere estrapolati per altre popolazioni con caratteristiche differenti; 3) sebbene lo studio sia in aperto, è stato eseguito utilizzando una valutazione indipendente di misurazione della BP durante la gestione dei dati; ciò ha permesso una valutazione in cieco dell'*end-point* supportata dalla somministrazione del trattamento in aperto.

I dati provenienti da questa popolazione di pazienti adulti con ipertensione essenziale, suggeriscono una maggiore efficacia con la combinazione I150/A5 rispetto alla sola A5 nel ridurre SBP dopo 5 settimane di trattamento.

**Parole chiave:** irbesartan/amplodipina, ipertensione, studio multicentrico di fase III.

**Conflitto di interessi:** Il dr. Bobrie ha ricevuto compensi da Sanofi che ha sponsorizzato lo studio ed ha lavorato come consulente nello studio I-COMBINE, dove ha fornito un supporto nell'interpretazione dei risultati

#### Riferimenti bibliografici

Bobrie G for the I-COMBINE Study investigators. *I-COMBINE Study: Assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amplodipine fixed-dose combination therapy compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with amlodipine 5 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. Clin Ther 2012;34:1705-19.*

---

### - Dispositivi Medici in Evidenza -

---

#### Stent rivestiti di biopolimero biodegradabile a rilascio di biolimus vs stent metallico non rivestito: eventi cardiovascolari nei pazienti con infarto acuto del miocardio (studio randomizzato COMFORTABLE AMI)

A cura del Dott. Dario Botti

*Primary Percutaneous Intervention* (PCI) è la terapia ripercusiva di prima scelta nei pazienti che vanno incontro a infarto del miocardio con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI) che presenta minori rischi di reinfarto e miglioramento della sopravvivenza rispetto alla terapia fibrinolitica. Gli *stent* metallici non rivestiti minimizzano il rischio di riocclusione rispetto all'angioplastica con il palloncino, ma sono associati a ristenesi dovuta a iperplasia dell'intima del vaso. Gli *stent* di nuova generazione a rilascio controllato di sirolimus o paclitaxel dal polimero riducono fortemente la necessità di ripetere la rivascolarizzazione rispetto agli *stent* metallici, anche se il ritardato reintervento provoca un'infiammazione della parete del vaso causata, almeno in parte, dai componenti del polimero non biodegradabile. Inoltre, l'infarto del miocardio è un evento predittivo delle complicazioni relative alla PCI che con l'uso di *stent* rivestiti viene procrastinato, soprattutto in presenza di un alto peso del trombo.

I nuovi *stent* con il rivestimento in biopolimero forniscono un rilascio controllato del farmaco e una conseguente degradazione del polimero rendendo la superficie dello *stent* più vicina ad uno *stent* metallico nudo. L'uso di biolimus si è dimostrato essere non inferiore al sirolimus in termini di eventi clinici maggiori in un *trial* clinico con *follow-up* a quattro anni, unito ad una riduzione del rischio di ristenesi ad un anno dell'80%.

Obiettivo dello studio COMFORTABLE AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction), di superiorità, multicentrico (11 centri in Europa, compresa l'Italia, e Israele), randomizzato, a singolo cieco, è stato confrontare stent rivestiti di biopolimero a eluizione di biolimus vs stent metallici non rivestiti in PCI primaria.

I pazienti eleggibili erano maggiorenni con sintomi d'infarto nelle 24 ore precedenti e sovraslivellamento del tratto ST di almeno 1 mm in tratti di 2 o più tratti contigui; i criteri d'esclusione prevedevano la presenza di complicazioni meccaniche dell'infarto acuto, allergie

riconosciute a terapie necessarie alla procedura, uso di anticoagulanti, precedenti di coagulopatie e sanguinamenti massivi, gravidanza. I pazienti sono stati arruolati fra Settembre 2009 e Gennaio 2011 in 11 centri Europei ed Israeliani.

I dispositivi utilizzati erano Biomatrix (Biosensors Europe SA) e Gazelle (Biosensors Europe SA), entrambi disponibili in vari diametri e lunghezze. ASA ( $\geq 250$  mg) è stato somministrato prima della procedura. Nei centri dov'era disponibile prasugrel è stata somministrata una dose di carico di 60 mg poi seguita da 10 mg/die, negli altri centri si è somministrato clopidogrel con una dose di carico di 600 mg, seguita da una dose di 75 mg/2 volte al giorno per una settimana, in seguito da una dose giornaliera di 75 mg. La doppia antiaggregazione è stata sempre mantenuta per almeno un anno in tutti i pazienti. Eparina non frazionata è stata somministrata quotidianamente ad una dose minima di 5000 UI o più al fine di mantenere il tempo di coagulazione a 250 secondi, mentre bivalirudina è stata somministrata ad una dose di 0,75 mg/kg per via endovenosa, seguita da un'infusione continua di 1,75 mg/kg per tutta la durata della procedura. L'utilizzo di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa era a discrezione dell'operatore.

Gli appuntamenti di *follow-up* sono avvenuti a 30 giorni dall'intervento e a 1 anno, ai pazienti è stato chiesto se avevano accusato fenomeni di angina, o erano occorsi altri eventi avversi, ospedalizzazioni e qualsiasi terapia cardiologica intrapresa. Ogni morte, reinfarto, rivascolarizzazione, trombosi dello *stent*, evento cerebrovascolare o sanguinamento sono stati giudicati separatamente da una commissione clinica in cieco. Sia lo *stent* nudo che lo *stent* rivestito di biopolimero erano indistinguibili all'angiografia.

L'*endpoint* primario era il tasso di morte, reinfarto vaso-correlato e rivascolarizzazione a un anno per ogni tipo di *stent*; gli *endpoint* secondari hanno incluso un insieme di eventi cardiovascolari che hanno causato un nuovo PCI o bypass chirurgico nell'intero vaso coronarico prossimale e distale.

In totale sono stati arruolati 1161 pazienti, cui è stato assegnato a random uno *stent* con polimero biodegradabile (578 pazienti) o uno *stent* metallico (583 pazienti). Il tempo medio dal sintomo all'intervento è stato 234 (164-238) minuti, mentre dall'ingresso in ospedale all'intervento è stato 44 (32-72) minuti. L'età media dei pazienti è stata 60,6 anni e il 79% erano maschi. L'aspirazione del trombo è avvenuta nel 62% dei pazienti e il 47% ha ricevuto la somministrazione di un antagonista della glicoproteina IIb/IIIa durante la procedura; il 43% dei pazienti ha ricevuto prasugrel e il 57% ha ricevuto clopidogrel.

A un anno dall'intervento l'*endpoint* primario di eventi cardiaci maggiori (morte, reinfarto vaso-mediato, rivascolarizzazioni ripetute dovute a stenosi attorno allo *stent*) sono avvenute nel 4,3% dei pazienti con *stent* a biopolimero e nell'8,7% dei pazienti con l'altro *device* metallico [HR] 0,49; 95% CI, 0,30-0,80; P=0,004. Per le morti sole, le percentuali erano minori (2,9% per gli *stent* a biopolimero e 3,5% per l'altro; HR 0,81; 95% CI, 0,42-1,56; P=0,53).

La percentuale a favore del gruppo *stent* a biopolimero è stata attribuita sia per il minor rischio di reinfarto (0,5% vs 2,7%; HR 0,20) e rivascolarizzazione (1,6% vs 5,7%; HR 0,28); tasso di trombosi dello *stent* è stato 0,9% vs 2,1% (HR 0,42).

Gli autori sottolineano come è sia stata osservata una possibile mancanza di beneficio in soggetti femminili con più di 65 anni, ma bisogna ricordare che vi è una carenza di soggetti in questa fascia d'età all'interno dello studio.

L'uso di *stent* a biopolimero è risultato associato ad un 4,4% di riduzione del rischio di eventi avversi cardiaci maggiori a un anno dall'intervento, valore che porta a prevenire, dunque, 42 eventi per 1000 pazienti trattati. Le differenze a favore degli *stent* di nuova generazione rispetto all'*endpoint* primario non sono limitate all'efficacia, ma anche un 80% di minor rischio di reinfarto, nodo determinante di una recente meta-analisi che riporta, appunto, il minor rischio dell'evento cardiaco in questione durante il primo anno dall'intervento.

**Conflitto di interesse:** nessuno. Alcuni autori ricevono compensi da case farmaceutiche

**Parole chiave:** PCI, *stent* metallici nudi, *stent* rivestiti a biopolimero

**Riferimento bibliografico**

Råber L et al, Effect of Biolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymer vs Bare-Metal Stents on Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction The COMFORTABLE AMI Randomized Trial. JAMA, 2012; 308: 777-87.

**Infezioni da dispositivi elettronici cardiovascolari impiantabili**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

L'uso di dispositivi elettronici cardiovascolari impiantabili (CIED) è aumentato nel corso degli ultimi anni, principalmente per il miglioramento sia delle funzioni che delle indicazioni d'uso. Secondo diversi studi basati sull'analisi di informazioni gestite da database nazionali, il tasso di infezioni dovuto a CIED ha subito un significativo incremento negli ultimi anni nonostante l'uso di profilassi antibiotica al momento dell'inserimento o revisione del CIED. In particolare il rischio di infezioni è risultato maggiore per i defibrillatori-cardioversori rispetto a quello per i pacemaker, raggiungendo valori intorno al 2% negli ultimi cinque anni. Studi caso controllo o di coorte hanno evidenziato specifici fattori di rischio associati alle infezioni da CIED quali condizioni preesistenti come insufficienza renale, complicazioni sulla sede d'incisione, inclusa la formazione di ematoma, e numero di elettrocateri impiantati, essendo questi aumentati nei dispositivi più recenti.

Scopo di questo Clinical practice è quindi dare quindi indicazioni sulla gestione delle infezioni da dispositivi elettronici cardiovascolari impiantabili.

La maggior parte delle infezioni è dovuta allo *Staphylococcus aureus* o a stafilococchi coagulasi-negativi, entrambi negativi all'oxacillina, ed in rari casi a batteri o funghi. Di solito l'insorgenza dell'infezione è variabile da pochi giorni ad anni dall'impianto o dalla revisione del CIED, e può manifestarsi in maniera indolore se indotta da stafilococchi coagulasi-negativi oppure come patologia grave in presenza di *S. aureus*, come nel caso di endocarditi.

Nel 70% dei casi la diagnosi è basata sulla presenza di dolore, gonfiore, rossore e ulcerazione a livello della tasca d'impianto del CIED. Il primo segno d'infezione appare di solito come un'erosione attraverso la cute sul sito del CIED con esposizione all'esterno del dispositivo o di questo insieme agli elettrocateri, in presenza o assenza di alterazioni infiammatorie locali. Può essere a volte difficile distinguere fra le anomalie postoperatorie, come ad esempio ematoma non infetto, cellulite superficiale o infezione sul sito d'intervento chirurgico, una precoce infezione indotta da CIED. In questi casi è consigliabile la visita da uno specialista di CIED. In tutti i casi di sospetta infezione viene raccomandata emocoltura di campioni di sangue prelevati da differenti siti dell'organismo. Tuttavia questo tipo di esame potrebbe dare risultato negativo in pazienti con infezione localizzata nella tasca d'impianto del dispositivo. Se l'esame è positivo, la presenza d'infezione viene confermata nel 35% o più di pazienti con batteriemia da stafilococchi e nel 20% o meno dei casi con batteriemia da gram positivi non stafilococchi o da gram negativi. Una singola emocoltura positiva per stafilococchi coagulasi-negativi deve essere considerata come contaminazione del campione mentre più emocolture positive a questi batteri sono segno d'infezione a livello del CIED. In pazienti con batteriemia sistemica è consigliabile eseguire un'ecocardiografia transesofagea (TEE), tecnica più sensibile e costosa dell'ecocardiografia transtoracica, al fine di identificare complicazioni quali infezioni valvolari, ascessi miocardici o perivalvolari. Nel 5-10% dei casi è stata trovata a livello dell'elettrocatero la presenza di coaguli che però non possono essere distinti da un focolaio d'infezione con la TEE. D'altra parte, l'estensione dell'infezione sull'elettrocatero, identificata con TEE, è risultata correlare con il rischio di embolia polmonare associato all'estrazione percutanea del CIED, per cui è possibile grazie a tale misura identificare i pazienti da sottoporre a chirurgia cardiovascolare e non ad intervento percutaneo per la rimozione del CIED.

A conferma della diagnosi dovrebbero essere raccolti campioni intraoperatori a livello della tasca e della punta degli elettrocateri al fine di determinare l'agente infettivo e la suscettibilità al trattamento farmacologico. L'ampia frequenza di elettrocateri infetti estratti dalla vena femorale (così da evitare la contaminazione della tasca d'impianto del CIED) in

pazienti con infezione nella tasca stessa ha dimostrato la diffusione dell'infezione, rendendo necessario la rimozione completa del CIED al fine di evitare ricadute.

Non esistono dati disponibili da sperimentazioni cliniche controllate per la gestione delle infezioni da CIED ma solo raccomandazioni, basate su studi osservazionali ed esperienza clinica, per la completa estrazione del dispositivo, per la via di somministrazione e durata della terapia antimicrobica e per le tempistiche per l'impianto di un nuovo CIED. Per la cura dell'infezione e per ridurre morbilità e mortalità, le linee guida adottate dall'*Heart Rhythm Society* e dall'*American Heart Association* raccomandano obbligatoriamente la completa rimozione del CIED, inclusi gli elettrocatereteri. La pratica operatoria preferibile fra l'intervento chirurgico e l'estrazione percutanea dipende dal grado di estensione dell'infezione e da altri fattori quali età del paziente, tempo di residenza dell'impianto, tipo di dispositivo, numero di elettrocatereteri mantenuti da precedenti dispositivi, presenza di pregresse complicazioni nell'estrazione percutanea ed attuali condizioni. Dopo rimozione del CIED infetto il nuovo impianto dovrebbe essere inserito in un altro sito, normalmente nella spalla controlaterale rispetto alla precedente posizione solo dopo completa guarigione dall'infezione o, comunque, non prima di 72 ore. Prima quindi di impiantare un nuovo CIED le linee guida suggeriscono di effettuare una terapia con vancomicina per 7-10 giorni in caso di emocoltura negativa in pazienti con precedente erosione cutanea da dispositivo, o per 10-15 giorni nel caso di precedente infezione nella tasca. Al contrario in soggetti con infezione sistemica è raccomandato un trattamento di almeno 14 giorni che può essere esteso a 4-6 settimane in presenza di endocardite, trombosi settica venosa, osteomielite. Negli ultimi anni si è dimostrata utile la profilassi antibiotica con cefazolina. Infatti, un ampio studio clinico randomizzato, in doppio cieco, volto a valutare l'efficacia della cefazolina rispetto al placebo al momento d'inserzione di un CIED, è stato bloccato dopo l'arruolamento di 649 pazienti (senza raggiungere il numero stabilito di mille soggetti) dal momento che un'analisi preliminare aveva già confermato l'effetto benefico dell'antibiotico con un'incidenza di infezioni pari all'0,63% nel gruppo con cefazolina e al 3,28% in quello placebo.

In conclusione, pazienti con infezioni da CIED dovrebbero essere curati presso centri specializzati con competenza multidisciplinare nella gestione di tali infezioni al fine di individuare la strategia terapeutica più opportuna e a basso rischio di complicazioni

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche ed assicurazioni private.

**Parole chiave:** pacemaker, defibrillatore-cardioversore, infezioni.

#### Riferimento bibliografico

Baddour LM et al. Clinical practice. Infections of cardiovascular implantable electronic devices. *N Engl J Med.* 2012;367:842-849.

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

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

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



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

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311. [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi

Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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