



**Newsletter numero 33 del 01.04.2009**

---

**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**

- **Sicurezza ed efficacia di tibolone in pazienti con carcinoma della mammella e sintomi vasomotori: un trial di non inferiorità randomizzato in doppio cieco (*LIBERATE, Livial Intervention following Breast cancer Efficacy, Recurrence, And Tollerability Endpoints*)**
- **Leucoencefalopatia multifocale progressiva sviluppata in seguito a trattamento con rituximab in pazienti HIV-negativi: 57 casi osservati dal progetto RADAR (*Research on Adverse Drug Event and Reports*)**
- **Uso materno di farmaci antipertensivi nei primi mesi di gravidanza ed esito della gravidanza, in particolare presenza di difetti congeniti cardiaci nei neonati**
- **Metanalisi di confronti testa a testa fra gli antipsicotici di seconda generazione nel trattamento della schizofrenia**
- **Effetti del trattamento con fenofibrato sul rischio di eventi cardiovascolari in 9795 pazienti con diabete di tipo 2 e diverse componenti della sindrome metabolica: studio FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*)**
- **La riduzione della proteina C reattiva con un integratore a base di isoflavoni inverte la disfunzione endoteliale in pazienti con stroke ischemico**
- **Effetto del temsirolimus versus l'interferone  $\alpha$  nell'evoluzione dei pazienti con tumore renale avanzato con diversa istologia**
- **Mepolizumab ed esacerbazioni dell'asma eosinofilo refrattario**
- **Mepolizumab per l'asma prednisone-dipendente con eosinofilia nell'escreato**
- **Dispositivi medici in evidenza**
- **Effetti di diversi dispositivi inalatori sulla durata degli attacchi acuti di asma nei bambini**
- **Impatto di due differenti dispositivi emostatici sugli outcome dell'arteria radiale dopo cateterizzazione trans radiale**
- **Impatto di dispositivi dentali sull'integrità dei neuro stimolatori**
- **Bacchetta intramidollare rivestita di antibiotici**

**Sicurezza ed efficacia di tibolone in pazienti con carcinoma della mammella e sintomi vasomotori: un trial di non inferiorità randomizzato in doppio cieco (LIBERATE, Livial Intervention following Breast cancer Efficacy, Recurrence, And Tollerability Endpoints)**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Le donne trattate con successo mediante intervento chirurgico nei primi stadi del carcinoma della mammella soffrono spesso di sintomi vasomotori (es. vampate di calore) anche importanti a seguito della terapia adiuvante con tamoxifene, inibitori dell'aromatasi, analoghi del GnRH o chemioterapia. La terapia estrogenica convenzionale, da sola o in associazione a progestinici, è efficace nell'alleviare questa sintomatologia, ma è controindicata nelle pazienti con carcinoma della mammella, perché gli ormoni possono favorire le recidive della neoplasia.

Un altro farmaco impiegato per ridurre i sintomi climaterici è il tibolone, uno steroide sintetico che si distingue, sia sotto il profilo farmacologico che clinico, dagli ormoni sessuali ma anch'esso controindicato nelle donne con carcinoma della mammella. Studi osservazionali hanno infatti evidenziato il rischio di questa neoplasia in associazione al tibolone. Fino ad oggi, è stato condotto un solo RCT verso placebo (*Cummings SR et al. N Engl J Med 2008; 359: 697-708*) per stabilire il rischio cancerogeno legato al tibolone in donne anziane affette da osteoporosi (l'end point primario era il rischio di fratture vertebrali). L'incidenza di carcinoma della mammella, confermata da una valutazione indipendente, è stata significativamente ridotta dopo 3 anni di trattamento con tibolone rispetto a placebo (HR 0,32; IC 95% 0,13-0,80). Tuttavia, i dati sull'uso di tibolone in donne con carcinoma della mammella sono scarsi.

Lo studio LIBERATE, un RCT in doppio cieco placebo-controllato, è stato disegnato per valutare efficacia e sicurezza (in termini di rischio di recidiva di cancro alla mammella) di tibolone in donne <75 anni con disturbi del climaterio, sottoposte ad intervento chirurgico (nei 5 anni precedenti) per un carcinoma della mammella (T<sub>1-3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>) confermato istologicamente.

Per questo studio, condotto in 31 Paesi (tra cui l'Italia) sono state reclutate 3585 donne. Sono state escluse le donne non isterectomizzate con alterazioni endometriali.

La popolazione inclusa (n=3098) è stata randomizzata a ricevere tibolone 2,5 mg/die (n=1556) o placebo (n=1542).

L'end point primario dello studio era mostrare la non inferiorità di tibolone rispetto a placebo nella recidiva di carcinoma della mammella (compreso il coinvolgimento della mammella controlaterale). Gli end point secondari erano mortalità, sintomi vasomotori, densità minerale ossea (BMD) e qualità della vita correlata allo stato di salute.

In un sottogruppo di pazienti (n=763; i centri considerati sono stati solo 15 per motivi logistici) sono stati registrati dati relativi a numero e gravità dei sintomi vasomotori per tutta la durata dello studio BMD delle vertebre lombari (L1-L4) e del femore prossimale sinistro al basale ed a 104 settimane; la qualità di vita è stata valutata alle settimane 13, 26, 52, 78, 104 e poi ogni anno, usando il Women's Health Questionnaire (WHQ) (n=883, 8 centri). Alle visite di follow-up, programmate ogni 6 mesi, le pazienti venivano sottoposte ad esame obiettivo, visita senologica e ginecologica, mammografia, esami del sangue e venivano registrati i dati su sintomi vasomotori, parametri vitali, farmaci concomitanti, episodi di emorragie vaginali ed eventi avversi. In caso di metrorragie persistenti, veniva richiesta una biopsia endometriale ed in caso di iperplasia o neoplasia il farmaco veniva interrotto e la paziente trattata di conseguenza.

Le donne che non traevano sollievo dai sintomi climaterici potevano ricorrere a farmaci non ormonali, come derivati della soia, clonidina ed antidepressivi. Le donne che interrompevano il farmaco prematuramente venivano comunque incoraggiate a rimanere nello studio per essere inserite nelle analisi degli outcome.

Un Data and Safety Monitoring Board (DSMB) indipendente valutava la sicurezza rivedendo tutti i dati (senza cecità) ogni 6 mesi, per stabilire se lo studio poteva essere continuato o doveva essere modificato od interrotto.

L'età media delle pazienti reclutate (79,1% caucasiche, 17,3% asiatiche) era 52,7 anni (DS 7,3), il tempo trascorso dall'intervento era in media di 2,1 anni (DS 1,3), il BMI medio era 27,0 kg/m<sup>2</sup> (DS 4,9); nel 70,0% dei casi il tumore era almeno di stadio IIA ed il coinvolgimento linfonodale (N<sub>1-2</sub>) riguardava il 57,8% delle pazienti; l'intervento è stato conservativo solo nel 42,7%; la positività per il recettore degli estrogeni è stata riscontrata in 2185 (77,8%) delle 2808 pazienti in cui questo dato era noto.

All'ingresso nel trial, la maggior parte delle donne assumeva tamoxifene (n=2068 [66,8%]), mentre altre ricevevano inibitori dell'aromatasi (n=202 [6,5%]), chemioterapia (n=150 [4,8%]) o analoghi del GnRH (n=134 [4,3%]). Durante lo studio, il 22,4% delle donne trattate con tamoxifene è passato ad un inibitore dell'aromatasi. Il numero medio giornaliero di vampate era 6,4 in totale (DS 5,1) e 12,5 (DS 4,8) in un sottogruppo altamente sintomatico secondo la definizione delle linee guida dell'EMA ( $\geq 5$  episodi moderati-severi).

Lo studio LIBERATE è stato avviato nel giugno 2002, ma è stato interrotto prematuramente nel luglio 2007, in quanto nel marzo dello stesso anno, il DSMB aveva rilevato un eccesso di recidive di carcinoma della mammella nel gruppo randomizzato a tibolone.

La durata media di partecipazione allo studio è stata di 3,07 anni (range 0,01-4,99; 4666 anni-donna) per il gruppo trattato e 3,14 anni (range 0,01-4,94; 4633 anni-donna) nel gruppo placebo. La durata media di trattamento è stata di 2,74 anni (range 0,01-4,79) per il tibolone e 2,76 anni (range 0,01-4,72) per il placebo, per un totale di 3901 e 3874 anni-donna di esposizione rispettivamente per tibolone e placebo.

Nella popolazione intention-to-treat, le recidive sono state riportate e confermate in 402 pazienti: 237 (15,2%) nel gruppo tibolone e 165 (10,7%) in quello placebo (HR 1,40 [IC 95% 1,14-1,70]; p=0,001), similmente a quanto riscontrato nella popolazione per protocol (209 [16,7%] nel gruppo tibolone vs 138 [11,4%] del placebo; HR 1,44 [IC 95% 1,16-1,79]; p=0,0009).

La maggior parte delle recidive si è manifestata sotto forma di metastasi a distanza (n=292; più del 70%), seguite da metastasi locali (n=81) e neoplasie nella mammella controlaterale (n=42); 13 pazienti hanno avuto il coinvolgimento di più siti.

Il trattamento con tibolone è stato associato ad un rischio assoluto di recidiva di 51 per 1000 anni-donne vs 36 del placebo. L'incidenza di recidive è stata più bassa nelle pazienti senza coinvolgimento linfonodale rispetto a quelle con linfonodi positivi (5,6% [HR 1,85 (IC 95% 1,14-2,99; p=0,013) vs 18,4% [HR 1,36 (IC 95% 1,09-1,69; p=0,006)]).

Le pazienti con neoplasie recettore-negative non hanno avuto un aumento del rischio (HR 1,15 [IC 95% 0,73-1,80]; p=0,058) a differenza delle pazienti con neoplasie positive ai recettori per gli estrogeni (HR 1,56 [IC 95% 1,22-2,01]; p=0,0005). Le pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi al basale avevano un rischio più alto rispetto alle pazienti trattate con tamoxifene (HR 2,42 [IC 95% 1,01-5,79; p=0,047] vs HR 1,25 [IC 95% 0,98-1,59; p=0,076]). Nel sottogruppo di pazienti non trattate con tamoxifene, inibitori dell'aromatasi od analoghi di GnRH, l'HR era 1,73 (IC 95% 1,18-2,53); p=0,005.

Durante lo studio, 19 donne (1,2%) sono decedute nel gruppo trattato con tibolone vs 20 (1,3%) del gruppo placebo (HR 0,94 [IC 95% 0,50-1,76]; p=0,844). Se si considera il periodo successivo al termine del trial fino alla chiusura del database, si sono verificati 72 decessi (4,6%) nel gruppo tibolone vs 63 (4,0%) nel gruppo placebo (HR 1,12 [IC 95% 0,80-1,57]; p=0,509). Di questi, hanno avuto diagnosi di recidiva del tumore alla mammella 54 donne (75%) del gruppo tibolone e 49 (78%) del placebo; le rimanenti cause di morte erano soprattutto di tipo cardiovascolare.

Non sono state rilevate differenze significative tra i 2 gruppi nell'incidenza di eventi avversi (85,2% per il tibolone vs 82,5% con placebo), eventi avversi gravi (20,5% per il tibolone vs 19,1% con

placebo) ed eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trial (8,1% per il tibolone vs 7,2% con placebo). Una frattura clinica (soprattutto al polso) è stata riportata come evento avverso nel 3,8% del gruppo trattato con tibolone e nel 4,9% del placebo ( $p=0,137$ ).

Sanguinamenti, spotting od entrambi sono stati riferiti dal 13,2% delle donne trattate con tibolone vs l'8,2% del gruppo placebo. Un adenocarcinoma endometriale è stato diagnosticato durante lo studio in 7 donne del gruppo trattato con tibolone vs 4 del placebo; 9 di queste 11 donne avevano assunto tamoxifene per diversi anni prima o al momento della diagnosi della neoplasia uterina. Le biopsie endometriali sono state 1,8 volte più frequenti nel gruppo con tibolone ( $n=249$ ) rispetto a placebo ( $n=141$ ).

La riduzione del numero giornaliero di vampate è stata maggiore con tibolone alle settimane 4 ( $p=0,004$ ), 8 ( $p<0,0001$ ) e 12 ( $p<0,0001$ ). Nel sottogruppo altamente sintomatico, il tibolone ha determinato significative riduzioni del numero di vampate giornaliere dal basale alle settimane 8 ( $p=0,002$ ) e 12 ( $p<0,0001$ ). Alla 12.ma settimana, le variazioni medie rispetto al basale erano di -5,4 (DS 4,7) per il tibolone vs -3,2 (3,4) del placebo ( $p<0,0001$ ).

Nel gruppo tibolone è stato riscontrato un incremento rispetto al basale della BMD del 3,3% a livello lombare e del 2,9% a livello dell'anca ( $p<0,0001$ ) rispetto al placebo. Il WHQ ha evidenziato miglioramenti clinicamente significativi per la sfera sessuale, il sonno ed i sintomi vasomotori.

Questo studio ha chiaramente mostrato come il tibolone, seppur efficace nel contrastare i disturbi del climaterio, aumenti il rischio di recidiva di carcinoma della mammella in una popolazione che in larga parte è stata sottoposta a terapia adiuvante per questa neoplasia.

Non ci sono dati sufficienti per stabilire la sicurezza del tibolone in donne che hanno avuto un carcinoma della mammella e che non hanno ricevuto o hanno concluso una terapia adiuvante.

All'avvio del trial, il 66,8% delle donne assumeva tamoxifene ed il 6,5% inibitori dell'aromatasi: il tibolone potrebbe aver interferito con l'azione protettiva di questi farmaci, soprattutto con gli inibitori dell'aromatasi rispetto a tamoxifene (HR 2,42 [IC 95% 1,01-5,79;  $p=0,047$ ] vs HR 1,25 [IC 95% 0,98-1,59;  $p=0,076$ ]).

La spiegazione più probabile è che il tibolone eserciti un effetto estrogenico su metastasi occulte e silenti di carcinoma della mammella; tale effetto sembrerebbe confermato dalla maggiore incidenza di recidive in donne con una neoplasia positiva al recettore per gli estrogeni, anche se studi preclinici e clinici in donne sane sembrano indicare un effetto non estrogenico sul seno.

Lo studio non è stato in grado di identificare sottogruppi di pazienti che potrebbero trarre beneficio dal tibolone, per esempio donne con rischio molto basso o nullo di recidiva, non ha individuato fattori di rischio per il carcinoma della mammella (es. familiarità, Gail-model score) e non ha fornito un'accurata classificazione istopatologica dei tumori primitivi.

I risultati dello studio LIBERATE implicano che l'uso di tibolone con carcinoma della mammella noto, passato o sospetto rimane controindicato.

L'editoriale di accompagnamento legge i risultati del LIBERATE alla luce di altri studi.

Infatti, l'effetto del tibolone sulla recidiva di carcinoma della mammella è stato riportato anche dallo studio HABITS (Holmberg L et al. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 475-82), in cui donne con anamnesi positiva per carcinoma della mammella sono state randomizzate a ricevere una terapia ormonale sostitutiva od un trattamento non ormonale. Le donne trattate con terapia ormonale hanno avuto maggiori probabilità di un evento neoplastico (HR 2,4 [IC 95% 1,3-4,2]), risultato che contrasta con lo studio Stockholm (Von Schoultz E et al. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533-5) che non aveva invece riscontrato un'associazione tra terapia ormonale in menopausa ed aumento del rischio di recidiva in pazienti con anamnesi positiva per carcinoma della mammella. Non è chiaro come lo studio Stockholm abbia ottenuto questi risultati, che potrebbero essere il riflesso di un

differente approccio alla terapia ormonale e di una popolazione diversa rispetto a quella dello studio HABITS, il quale però consolida la convinzione che la terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere evitata in pazienti con storia di carcinoma della mammella.

Si sperava che il tibolone potesse essere un'alternativa sicura alla terapia ormonale sostitutiva, ma il suo impiego si è ridotto dopo la pubblicazione dei risultati iniziali del Women's Health Initiative (*JAMA* 2002; 288: 321-3) che hanno dimostrato un aumento del rischio di carcinoma della mammella a seguito di prescrizione di estrogeno+progesterone in donne sane in post-menopausa (HR 1,26 [IC 95% 1,00-1,59] per la terapia ormonale vs placebo). Il trial di Cummings ha dimostrato che in donne in post-menopausa con ridotta densità ossea il tibolone ha ridotto il rischio di carcinoma invasivo della mammella (a dosi dimezzate rispetto allo studio LIBERATE) rispetto a placebo (HR 0,32 [0,13-0,18]; p=0,02). Tuttavia, il Million Women Study (*Lancet* 2003; 362: 419-27) ha riferito un incremento significativo di carcinoma della mammella in donne trattate con tibolone (RR 1,45; [1,25-1,68]).

Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire gli effetti di tibolone alla dose standard (2,5 mg) o inferiore (1,25 mg) sul rischio di carcinoma della mammella in donne sane in post-menopausa, con particolare attenzione alle donne a più alto rischio.

Lo studio LIBERATE fornisce forti evidenze contro l'uso di tibolone nel trattamento dei disturbi del climaterio in pazienti con storia di carcinoma della mammella. I rischi sono inaccettabilmente alti anche in considerazione del fatto che la maggior parte dei sintomi della menopausa può essere gestita con approcci meno rischiosi (bifosfonati per l'osteoporosi e terapie non ormonali). Gli sviluppi nella terapia adiuvante hanno permesso di migliorare l'esito della patologia ed è importante che questi progressi non siano inficiati da strategie terapeutiche potenzialmente pericolose che vorrebbero gestirne gli effetti indesiderati.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Schering-Plough.

**Parole chiave:** tibolone, carcinoma della mammella, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Kenemans P et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135-46.

Goodwin PJ. Tibolone: the risk is too high. *Lancet Oncol* 2009; 10: 103-4.

#### **Leucoencefalopatia multifocale progressiva sviluppata in seguito a trattamento con rituximab in pazienti HIV-negativi: 57 casi osservati dal progetto RADAR (Research on Adverse Drug Event and Reports)**

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

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è una patologia demielinizzante rara del sistema nervoso centrale che si manifesta con la riattivazione del poliomavirus latente JC (JCV). In genere, la PML si manifesta nei soggetti immunocompromessi, in particolare in quelli HIV-positivi. Il rischio di PML nei soggetti con tumori ematologici è stata stimata intorno allo 0,07%, con un'incidenza più alta (0,5%) nei soggetti con leucemia linfocitica cronica.

Nel 2006 e nel 2007, FDA, EMEA, WHO e azienda produttrice di rituximab hanno diffuso delle comunicazioni sulla sicurezza del farmaco, in seguito al rilevamento di due casi di PML in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico, trattati con rituximab e altri immunosoppressori. Nel settembre 2008, l'FDA e l'azienda produttrice di rituximab hanno pubblicato delle "Dear Healthcare Professional letter" che riportavano un terzo caso fatale di PML in un paziente affetto da artrite

reumatoide sviluppata 18 mesi dopo l'inizio della terapia con rituximab, corticosteroidi e metotressato.

Questo studio descrive 57 casi di pazienti HIV-negativi che hanno sviluppato PML in seguito al trattamento con rituximab nell'ambito del progetto RADAR. Il progetto RADAR è costituito da un team multidisciplinare sostenuto dall'NIH, guidato da ematologi e oncologi ed è focalizzato sull'identificazione, la valutazione e la divulgazione di informazioni che descrivono eventi avversi rari e potenzialmente fatali.

I casi sono stati individuati in pazienti trattati con rituximab dai clinici di 12 centri oncologici o ospedali universitari di Stati Uniti, Italia e Australia (22 casi), attraverso una revisione dei casi segnalati all'FDA (11 casi), utilizzando il database dell'azienda produttrice (30 casi) e tramite pubblicazioni (18 casi).

Il periodo di ricerca era compreso tra la prima data di approvazione di rituximab da parte dell'FDA (1997) al 31 dicembre 2008. Eventuali casi duplicati sono stati identificati in base all'età, al sesso e alla patologia. I criteri di inclusione comprendevano: terapia con rituximab precedente alla diagnosi di PML o ai suoi sintomi; conferma della diagnosi di PML sulla base dell'esame istologico del tessuto cerebrale o tramite risonanza magnetica che mostrasse lesioni compatibili con un processo di demielinizzazione; rilevazione di DNA del JCV nel liquido cerebrospinale (CSF) con tecnica PCR; nessuna evidenza di infezione da HIV.

L'età mediana dei 57 pazienti descritti era di 61 anni (range 30-89 anni). La diagnosi primaria comprendeva: disordine linfoproliferativo delle cellule B (52 pazienti), lupus eritematoso sistemico (2 pazienti), artrite reumatoide (1 paziente), pancitopenia autoimmune (1 paziente) e porpora trombocitopenica immune (1 paziente). Due pazienti con patologia linfoproliferativa delle cellule B avevano sviluppato anemia emolitica autoimmune. Sette pazienti affetti da malattia linfoproliferativa erano stati sottoposti a trapianto ematopoietico di cellule staminali (tre allogeneico e quattro autotrapianto). Tra questi sette pazienti, uno aveva ricevuto la terapia con un analogo purinico e tutti erano stati trattati sia con farmaci alchilanti che con corticosteroidi. Un paziente aveva sviluppato una malattia linfoproliferativa dopo il trapianto renale.

I 49 pazienti con PML, non sottoposti a trapianto in precedenza, erano stati trattati con analoghi purinici (46%), agenti alchilanti (81%) e corticosteroidi (75%). Un paziente affetto da linfoma non-Hodgkin (NHL) con anemia emolitica autoimmune aveva assunto in precedenza soltanto corticosteroidi e rituximab, un paziente con pancitopenia idiopatica autoimmune era stato trattato con corticosteroidi, azatioprina, e rituximab e un paziente affetto da porpora trombocitopenica immune aveva ricevuto corticosteroidi, danazolo, immunoglobuline per via endovenosa, azatioprina e romiplostim\*. Le terapie effettuate in precedenza per i due pazienti con lupus eritematosus sistemico comprendevano corticosteroidi e farmaci antineoplastici mentre per il paziente con artrite reumatoide la terapia comprendeva corticosteroidi, metotressato, un chemioterapico contenente platino e un inibitore del TNF- $\alpha$ .

La diagnosi di PML era preceduta da una mediana di sei dosi di rituximab (range 1-28 dosi). Il periodo di tempo mediano dalla prima somministrazione di rituximab alla diagnosi di PML era 16 mesi (range 1-90 mesi) mentre dall'ultima somministrazione di rituximab alla diagnosi di PML era di 5,5 mesi (range 0,3-66 mesi).

I sintomi iniziali della PML comprendevano confusione/disorientamento (54% dei pazienti), emiparesi/debolezza motoria (33%), perdita di coordinazione motoria (25%), disturbi del linguaggio (21%) o della visione (18%). La diagnosi è stata confermata tramite risonanza magnetica e rilevamento del JCV nel CSF (54%) e dalla biopsia o autopsia nei rimanenti casi. Studi quantitativi su cellule T, disponibili per 14 pazienti, hanno identificato linfopenia CD4 (conta linfocitica CD4<sup>+</sup> minore di 500 cellule/ $\mu$ L) (9 pazienti) o rapporti ridotti di CD4/CD8 (9 pazienti). Il periodo mediano fra l'ultima dose di rituximab e la diagnosi di PML era minore nei pazienti che avevano

una conta linfocitica CD4<sup>+</sup> <500 cellule/μL rispetto a quelli con valori superiori (3 vs 17 mesi). Un paziente trattato con rituximab che non aveva ricevuto in precedenza un trapianto ematopoietico di cellule staminali, analoghi purinici o farmaci alchilanti aveva una conta cellulare CD4<sup>+</sup> e un rapporto CD4/CD8 normale. Campioni di midollo osseo fissati in paraffina ottenuti da tre pazienti precedentemente trattati con rituximab presentavano JCV rilevabile tramite PCR.

L'incidenza dei casi fatali è stata del 90%; 100% fra i casi di PML diagnosticati entro tre mesi dall'ultima dose di rituximab contro l'84% dei casi di PML diagnosticati più di tre mesi dopo l'ultima dose di rituximab.

I trattamenti per la PML comprendevano citarabina, terapie antivirali o immunologiche. Dei cinque pazienti non deceduti, due non ricevevano nessuna terapia, uno assumeva citarabina, un altro mirtazapina e l'ultimo era trattato con cidofovir, infusioni di linfociti, citarabina e risperidone. Questi pazienti presentavano postumi quali deficit neuronale con afasia motoria, emiparesi e disturbi visivi.

Questo studio rappresenta il primo 'case series' di PML sviluppata in pazienti HIV-negativi trattati con rituximab.

Non è possibile stimare con precisione l'incidenza di questa reazione avversa in soggetti affetti da linfoma per la sottosegnalazione dei casi di PML in pazienti trattati con rituximab e la mancanza di informazioni sul numero effettivo dei pazienti con linfoma trattati con questo farmaco.

La somministrazione di rituximab potrebbe aumentare il rischio di insorgenza di PML, sebbene il rischio assoluto sia probabilmente basso. Dato che l'uso di rituximab si estende a diversi contesti clinici, i medici e i pazienti dovrebbero essere consapevoli della possibilità di insorgenza di PML nella terapia con rituximab. Tale consapevolezza e la segnalazione di casi di PML associati al trattamento con rituximab sono essenziali per migliorare le conoscenze dei fattori di rischio, il decorso naturale e strategie terapeutiche alternative.

La diagnosi precoce di PML permetterà lo studio di terapie di ripristino del sistema immunitario che potrebbero essere utili nel miglioramento della sopravvivenza. Infine, la diagnosi precoce, effettuata prima che insorga un danno neurologico irreversibile, sarebbe fondamentale per la valutazione dell'efficacia di nuovi trattamenti antivirali.

*\*Farmaco non in commercio in Italia*

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato in parte finanziato da un fondo del National Cancer Institute. Due degli autori dichiarano di lavorare per l'ufficio pubbliche relazioni di Genentech (azienda produttrice di rituximab).

**Parole chiave:** leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), rituximab, case series.

#### **Riferimento bibliografico**

Carson KR et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the research on adverse drug event and reports (RADAR) project. Blood 2009; doi:10.1182/blood-2008-10-186999.

#### **Uso materno di farmaci antipertensivi nei primi mesi di gravidanza ed esito della gravidanza, in particolare presenza di difetti congeniti cardiaci nei neonati**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

La gravidanza delle donne con ipertensione cronica presenta diversi e gravi complicanze tra cui un peggioramento della condizione della patologia stessa, un aumento del rischio di preeclampsia,

eclampsia e sindrome HELLP; insufficienza epatica o renale; distacco prematuro della placenta (abruptio placentae); aborto spontaneo o morte del feto; parto prematuro e riduzione della crescita intrauterina; complicanze neonatali. Per ridurre questi rischi, durante la gravidanza l'ipertensione lieve o moderata va attentamente monitorata e trattata.

L'obiettivo dello studio è stato quello di esaminare l'associazione tra uso materno degli ACE inibitori o di altri antipertensivi e le malformazioni congenite neonatali, utilizzando i dati del registro svedese delle nascite (Swedish Medical Birth Register).

I ricercatori del Dipartimento di Farmacologia Clinica dell'Università di Umea e del Centro di Epidemiologia del National Board of Health and Welfare, di Stoccolma (Svezia), hanno condotto uno studio di coorte su 1.418 donne identificate nello Swedish Medical Birth Register.

Si tratta di una corte di donne che avevano utilizzato farmaci antipertensivi nei primi mesi di gravidanza e che avevano partorito 1.444 bambini tra il 1 luglio 1995 e la fine del 2006. A causa della forte associazione tra il diabete e l'ipertensione, le donne con una diagnosi di diabete sono state escluse dall'analisi.

I criteri di inclusione comprendevano: donne che avevano utilizzato antipertensivi con effetto simpaticolitico o attivi sulla muscolatura liscia delle arteriole, calcio-antagonisti, ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II, a prescindere dalla presenza di un codice di diagnosi di ipertensione cronica, e donne che avevano assunto beta bloccanti e che avevano avuto una diagnosi di ipertensione cronica al momento del parto. Quest'ultima restrizione era motivata dal fatto che questi farmaci sono ampiamente utilizzati per altre patologie, ad esempio, le aritmie cardiache e la profilassi dell'emorragia.

Considerando le caratteristiche basali delle donne, è stato rilevato che l'84% assumeva una sola categoria di antipertensivi (il 65% utilizzava un beta bloccante), il 14% due categorie, l'1,3% tre o quattro diversi gruppi di antipertensivi.

L'aumento dell'uso dei farmaci è stato correlato all'incremento dell'età materna. Le donne che assumevano antipertensivi fumavano di più all'inizio della gravidanza rispetto alle altre donne, avevano riportato un maggiore numero di aborti spontanei, un elevato indice di massa corporea e mostravano segni di fertilità al di sotto della norma. L'uso di antipertensivi era meno comune tra le donne nate non in paesi Nordici e tra le donne con un alto livello di istruzione. Le donne che assumevano tali farmaci lavoravano meno frequentemente con contratti full-time rispetto alle altre.

Come atteso, è stato riscontrato un elevato numero di diuretici e di ipolipemizzanti (questi ultimi usati di meno). L'impiego di anti-ulcera, corticosteroidi sistemici, farmaci per la tiroide, per l'emorragia e antidepressivi ha rilevato la presenza di comorbidità. Comunque, l'uso di ognuna di queste categorie di farmaci è stato evidenziato in meno del 5% di tutte le donne in trattamento con antipertensivi.

Tra le 1.418 donne trattate con antipertensivi, 15 hanno avuto il distacco prematuro della placenta; il 33% di tutti i parti è avvenuto con taglio cesareo rispetto al 15% nella popolazione. L'OR aggiustato era 2,12 (95% CI 1.89-2.37). Un eccessivo numero di tagli cesarei permaneva anche in seguito ad un'analisi in termini di bambini nati a termine: il 26% dopo l'uso di antipertensivi rispetto al 14% della popolazione (OR 1.61, 95% CI 1.41-1.84).

Considerando le caratteristiche dei bambini nati da donne che assumevano antipertensivi, tra i singoli parti c'è stato un marcato incremento di nascite pretermine, un basso peso alla nascita e una dimensione ridotta rispetto all'età gestazionale.

Il rischio di malformazione congenita aumentava significativamente fra i bambini le cui madri assumevano antipertensivi nei primi mesi di gravidanza. La stima dell'OR aumentava anche leggermente quando alcune comuni lievi e variabili malformazioni registrate venivano escluse.

È stato rilevato un marcato effetto sul rischio di difetti cardiaci (OR 2.59; 95% CI 1.92–3.51), particolarmente evidente per i difetti al setto ventricolare o atriale (in assenza di altri difetti cardiovascolari). Tra i bambini senza difetti cardiaci, il rischio di una malformazione congenita non era significativamente aumentato.

L'unica specifica condizione che ha mostrato un aumento statisticamente significativo è stato il piede torto congenito (pes equinovarus). Tale evidenza si basava su sette casi, di cui uno solo aveva il pes equinovarus mentre gli altri erano associati con altre malformazioni talvolta secondarie (es. spina bifida, idrocefalo).

Analizzando l'associazione tra antipertensivi specifici e difetti cardiovascolari, il rischio era inferiore quando veniva assunto 1 solo tipo di farmaco rispetto a  $\geq 2$ , ma la differenza poteva essere dovuta al caso.

Il rischio era leggermente più alto se veniva usato un ACE-inibitore (OR 1.68, 95% CI 0.20–6.08), ma anche in questo caso la differenza poteva essere casuale e, di per sé, l'effetto degli ACE-inibitori non era statisticamente significativo. Quando la madre utilizzava solo i beta bloccanti, la stima del rischio era elevata e statisticamente significativa (OR 2.76, 95% CI 1.79–4.08).

In questo lavoro, è stato possibile dimostrare che nelle donne con ipertensione cronica vi è un aumento del rischio di distacco prematuro della placenta, di parto prematuro, con taglio cesareo e indotto. Gli effetti sui lattanti come il basso peso alla nascita, la riduzione della crescita rispetto all'età gestazionale e alcune diagnosi neonatali, dovrebbero ancora essere verificate.

Il rischio maggiore di diagnosi neonatale era in una certa misura (in particolare per i problemi respiratori) associato alla nascita pretermine.

È stato rilevato un aumento del rischio di mortalità infantile. È noto come l'uso di ACE - inibitori e degli antagonisti dell'angiotensina II sia associato ad un incremento della mortalità, tuttavia in questa corte un numero ridotto di madri di neonati morti aveva utilizzato questi farmaci nei primi mesi della gravidanza e, solo in un caso, nello stadio avanzato della gravidanza.

I risultati riportati suggeriscono che l'effetto teratogeno cardiovascolare non è una caratteristica degli ACE-inibitori, come noto, ma si manifesta anche con altri antipertensivi, in particolare i beta bloccanti.

Le spiegazioni possibili sono diverse, tra cui la correlazione alla stessa malattia di base, l'ipertensione cronica che è il vero fattore rischio (*Rey E, Couturier A Am J Obst Gynecol 1994; 181: 410–16*) insieme all'altra ipotesi: l'antipertensivo potrebbe attraversare la placenta e alterare la circolazione fetale, portando ad un aumentato del rischio di difetto del setto.

Tra i limiti dello studio la scarsa disponibilità di informazioni sulla dose esatta e sulla durata della terapia, sulla gravità dell'ipertensione, sia prima dell'inizio del trattamento sia durante le prime fasi della gravidanza, il monitoraggio dei livelli pressori nelle donne trattate.

I risultati di questo studio evidenziano che l'associazione tra l'uso materno di antipertensivi all'inizio della gravidanza e i difetti cardiovascolari del bambino non sono specifici per gli ACE inibitori, ma si possono verificare anche dopo l'uso di altri antipertensivi, in particolare, i beta-bloccanti.

Sarebbe utile svolgere ulteriori studi di grandi dimensioni sulla correlazione tra ipertensione cronica materna, uso di antipertensivi e difetti congeniti cardiaci.

**Parole chiave:** gravidanza, antipertensivi, malformazioni cardiache, studio di coorte.

**Riferimento bibliografico**

Lennestal R et al. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; DOI 10.1007/s00228-009-0620-0.

**Metanalisi di confronti testa a testa fra gli antipsicotici di seconda generazione nel trattamento della schizofrenia**

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

La scelta del trattamento farmacologico più idoneo per la schizofrenia rimane ancora controverso. Gli antipsicotici di seconda generazione, che causano meno effetti di tipo extrapiramidale, sono stati introdotti negli anni '90 e attualmente il dibattito si focalizza sulla loro maggiore efficacia clinica rispetto ai meno costosi principi attivi di prima generazione, come l'aloiperidolo.

Metanalisi recenti (*Davis JM et al. Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553-64; *Leucht S et al. Lancet in press*) hanno concluso che alcuni antipsicotici di seconda generazione (amisulpride, clozapina, olanzapina e risperidone) sono più efficaci rispetto a quelli di prima generazione, ma successive evidenze hanno dimostrato che per il confronto erano stati scelti antipsicotici di prima generazione inappropriati, anche in riferimento alla dose del comparator o all'assenza di una medicazione profilattica con un antiparkinson.

Questa metanalisi di trial randomizzati in cieco nei quali è stato effettuato un confronto testa a testa fra gli antipsicotici di seconda generazione, aveva l'obiettivo di delineare quali fra questi farmaci fosse maggiormente efficace nel trattamento della schizofrenia o dei disturbi correlati (schizoaffettivo, schizofreniforme o disturbo delusional).

La ricerca dei trial è stata effettuata nelle banche dati della Cochrane Schizophrenia Group's (CGS) (fino al maggio 2007) e in MEDLINE (durante il mese di settembre 2007), definendo come outcome primario la differenza dello score totale sulla Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) e come outcome secondari i subscore dei sintomi positivi e negativi e la percentuale di drop out per inefficacia terapeutica.

A fronte di 3620 citazioni, sono state selezionate 293 pubblicazioni relative a 78 studi, per un totale di 167 bracci rilevanti e 13558 pazienti: 9 studi includevano l'amisulpride, 4 l'aripirazolo, 28 la clozapina, 48 l'olanzapina, 21 la quetiapina, 44 il risperidone, 2 il sertindolo, 9 lo ziprasidone e 2 la zotepina.

Per quanto riguarda l'outcome primario (PANSS total score) i risultati possono essere così schematizzati:

**Amisulpride:** nessuna differenza significativa rispetto ad olanzapina (n=701), risperidone (n=291), e ziprasidone (N=122).

**Aripirazolo:** si è dimostrato meno efficace di olanzapina in 2 studi sponsorizzati dalla ditta produttrice dell'aripirazolo (N=794, differenza media pesata=5.0, p=0.002); altri 2 studi non hanno evidenziato differenze significative rispetto al risperidone (N=372).

**Clozapina:** nessuna differenza significativa rispetto a olanzapina (N=619), quetiapina (N=232), risperidone (N=466) e ziprasidone (N=146). Si è dimostrata significativamente più efficace di zotepina (N=59, differenza media pesata = -6.0, p=0.002).

**Olanzapina:** si è dimostrata significativamente più efficace di aripirazolo (N=794, differenza media pesata = -5.0, p=0.002), quetiapina (N=1449, differenza media pesata = -3.7, p<0.001), risperidone (N=2,404, differenza media pesata = -1.9, p=0.006) e ziprasidone (N=1291, differenza media pesata = -8.3, p<0.001). Nessuna differenza significativa rispetto a amisulpride (N=701) e clozapina (N=619).

**Quetiapina:** si è dimostrata significativamente meno efficace di olanzapina (n=1449, differenza media pesata=3.7, p<0.001) e risperidone (N=1953, differenza media pesata=3.2, p=0.003). Nessuna differenza rispetto a clozapina (N=232) e ziprasidone (N=710).

**Risperidone:** si è dimostrato significativamente più efficace di quetiapina (N=1953, differenza media pesata =-3.2, p=0.003) e ziprasidone (N=1016, differenza media pesata=-4.6, p=0.002) e meno efficace di olanzapina (N=2404, differenza media pesata=1.9, p=0.006). Nessuna differenza rispetto a amisulpride (N=291), aripiprazolo (N=372), clozapina (N=466) e sertindolo (N=493).

**Sertindolo:** nessuna differenza significativa tra sertindolo e risperidone in 2 studi sponsorizzati dalla ditta produttrice del sertindolo.

**Ziprasidone:** si è dimostrato meno efficace di olanzapina (N=1291, differenza media pesata=8.3, p<0.001) e risperidone (N=1016, differenza media pesata=4.6, p=0.002). Nessuna differenza rispetto a amisulpride (N=122), clozapina (N=146) e quetiapina (N=710).

**Zotepina:** si è dimostrata meno efficace di olanzapina

Per quanto riguarda l'outcome secondario, i risultati hanno evidenziato che un tasso sostanziale delle differenze di efficacia erano da ricondurre ad un miglioramento dei sintomi positivi, ad eccezione dell'olanzapina che in questo senso non si è dimostrata più efficace del risperidone. Al contrario, non sono state dimostrate differenze per i sintomi negativi, ad eccezione della superiorità della quetiapina quando confrontata alla clozapina in 2 piccoli studi cinesi sul primo episodio di schizofrenia.

La percentuale di drop out per scarsa efficacia era coerente con i risultati riportati per l'outcome primario, ad eccezione di una maggiore efficacia della clozapina rispetto al risperidone e dell'amisulpride rispetto allo ziprasidone.

Infine, un'analisi di sensibilità dei dati ha permesso di evidenziare che in quegli studi in cui la clozapina è stata impiegata a dosi medie di 400 mg/die, si è registrata una sua superiorità rispetto al risperidone (N=2, N=335, differenza media pesata=-6.6), ma non all'olanzapina (N=2, N=154, differenza media pesata=2.4).

Alla luce dei risultati ottenuti, gli autori concludono che l'olanzapina presentava un'efficacia maggiore rispetto ad aripiprazolo, quetiapina, risperidone e ziprasidone ed una efficacia simile rispetto ad amisulpride e clozapina. Risperidone era meno efficace di olanzapina, ma più efficace di quetiapina e ziprasidone.

I risultati sono da attribuirsi ad un miglioramento dei sintomi positivi rispetto ai sintomi negativi.

Questa metanalisi, quindi, sottolinea che all'interno della classe degli antipsicotici di seconda generazione alcuni sembrano essere più efficaci di altri nel trattamento della schizofrenia, primo fra tutti la clozapina a dosaggi medi di 400mg/die, senza però tralasciare l'importanza dell'impatto sulla spesa sanitaria e degli effetti avversi. Gli autori sottolineano inoltre i limiti di una metanalisi ed invitano i medici a tenere presenti diverse variabili nella prescrizione di tali farmaci a pazienti affetti da schizofrenia.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** metanalisi, antipsicotici di seconda generazione, schizofrenia.

#### Riferimenti bibliografici

Leucht S et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2009;166: 152-63.

**Effetti del trattamento con fenofibrato sul rischio di eventi cardiovascolari in 9795 pazienti con diabete di tipo 2 e diverse componenti della sindrome metabolica: studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

I soggetti con sindrome metabolica presentano un maggior rischio di andare incontro ad eventi cardiovascolari (ECV) e di sviluppare il diabete. Lo studio FIELD, randomizzato e in doppio cieco contro placebo, è stato progettato per valutare l'effetto del trattamento a lungo termine con fenofibrato sulla percentuale di ECV in soggetti con diabete di tipo 2. La coorte, seguita in media per 5 anni, ha permesso di valutare le variazioni della percentuale degli ECV in soggetti con o senza caratteristiche della sindrome metabolica.

Tra febbraio 1998 e novembre 2000 sono stati reclutati in 63 centri in Australia, Nuova Zelanda e Finlandia, pazienti con diabete di tipo 2 ed età 50–75 anni. Al momento dell'arruolamento i partecipanti avevano una concentrazione di colesterolo HDL tra 3,0 e 6,5 mmol/l, un rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL  $\geq 4,0$ , oppure una concentrazione plasmatica di trigliceridi tra 1,0 e 5,0 mmol/l e nessuna chiara indicazione per una terapie antidislipidemiche né una terapia già in atto. Criteri di esclusione erano l'insufficienza renale (creatinina ematica  $>130 \mu\text{mol/l}$ ), nota epatopatia cronica oppure malattie della cistifellea e un evento cardiovascolare nei 3 mesi precedenti l'arruolamento.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fenofibrato micronizzato (200 mg/die) o placebo (*The FIELD investigators. Lancet 2005; 366: 1849-61*). La prevalenza dei singoli componenti della sindrome metabolica, in accordo alle definizioni del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III*, è stata determinata come segue: 1) "aumentata pressione arteriosa" definita in base alla storia di ipertensione, all'uso documentato di farmaci antipertensivi oppure in presenza di valori medi della pressione arteriosa  $\geq 130/85$  mmHg (misurati nel corso di tre visite); 2) "basso livello del colesterolo HDL" se in presenza di concentrazioni  $<1,03$  mmol/l per gli uomini e  $<1,29$  mmol/l per le donne; 3) "elevato livello dei trigliceridi" se in presenza di concentrazioni  $\geq 1,7$  mmol/l; 4) "aumentata circonferenza addominale" definita per misure  $>102$  cm per gli uomini e  $>88$  per le donne. La sindrome metabolica era presente quando almeno 3 caratteristiche (diabete di tipo 2 più almeno 2 altre caratteristiche della sindrome metabolica) erano presenti al momento dell'arruolamento. La dislipidemia è stata definita dalla combinazione di elevati livelli dei trigliceridi e bassi livelli del colesterolo HDL. La marcata ipertrigliceridemia e la marcata dislipidemia sono state definite, rispettivamente, in presenza di soli livelli dei trigliceridi  $\geq 2,3$  mmol/l e in combinazione con bassi livelli del colesterolo HDL.

Gli ECV comprendevano la morte per cause cardiovascolari, l'infarto del miocardio, lo stroke, la rivascolarizzazione coronarica o carotidea (*The FIELD Investigators. Lancet 2005; 366: 1849-61*). La percentuale degli ECV è stata misurata sia nei soggetti con ECV ( $n=2131$ ) sia in quelli senza storia di ECV ( $n=7664$ ), nei sottogruppi definiti in base alle caratteristiche della sindrome metabolica, negli uomini ( $n=6138$ ) e nelle donne ( $n=3657$ ).

Un totale di 4103 soggetti su 4900 nel gruppo placebo e 4080 su 4895 in quello fenofibrato hanno soddisfatto i criteri per la definizione della sindrome metabolica, in gran parte per l'alta prevalenza delle misure di "aumentata pressione arteriosa" e di "aumentata circonferenza addominale" e soprattutto tra le donne. Bassi livelli plasmatici del colesterolo HDL o elevati livelli dei trigliceridi sono stati rilevati in oltre la metà dei partecipanti. La prevalenza di tutte le caratteristiche della sindrome metabolica è stata maggiore nelle donne. L'ipertrigliceridemia marcata è stata riscontrata in circa un 1/4 dei soggetti, combinata con bassi livelli del colesterolo HDL in circa 1/5.

Nel gruppo con sindrome metabolica la percentuale degli ECV a 5 anni è stata 14,5%, 11,3% in quello senza sindrome metabolica ( $p < 0,0001$ ). Tra gli individui con una qualunque delle

caratteristiche della sindrome metabolica, la percentuale degli ECV è risultata simile a quella rilevata nell'intera popolazione, variando dal 13,3% nel sottogruppo con elevata circonferenza addominale al 15,4% in quello con elevati livelli dei trigliceridi. Tuttavia, la presenza di ciascuna delle caratteristiche della sindrome metabolica, in aggiunta al diabete, ha comportato un rischio di ECV cumulativo maggiore. Inoltre, la presenza delle caratteristiche della sindrome metabolica previste dai criteri ATP III, rispetto alla loro assenza (fatta eccezione per l'aumentata circonferenza addominale), ha determinato un aumento del rischio assoluto di ECV a 5 anni del 3%. Gli individui con marcata dislipidemia hanno avuto il rischio più alto di ECV (17,8%).

Tra gli individui con sindrome metabolica il fenofibrato ha ridotto il rischio a 5 anni di ECV dal 14,5% al 13,1% (HR 0,89; CI 95% 0-21%; p=0,052; riduzione assoluta del rischio 1,4%). Nel gruppo senza sindrome metabolica il trattamento col farmaco ha ridotto il rischio di ECV dal 11,3% al 9,7% (HR 0,88; CI 95% -19-35%; p=0,375; riduzione assoluta del rischio 1,6%). Gli effetti del fenofibrato sono risultati simili tra gli individui con o senza caratteristiche della sindrome metabolica. L'effetto del trattamento è risultato maggiore nelle donne rispetto agli uomini e nell'ambito della prevenzione primaria rispetto alla secondaria. Ciò è emerso per l'intera popolazione, tra coloro che avevano la sindrome metabolica o con una qualunque delle sue caratteristiche. Tra gli individui con sindrome metabolica, il fenofibrato ha ridotto il rischio di ECV del 18% nelle donne, del 7% negli uomini, del 17% nell'ambito della prevenzione primaria e del 1% in quella secondaria.

Gli effetti del fenofibrato sono risultati maggiori in presenza di una marcata ipertrigliceridemia o di una marcata dislipidemia. Nei soggetti con marcata dislipidemia, il fenofibrato ha ridotto la percentuale di ECV del 30% nelle donne, del 24% negli uomini, del 40% in prevenzione primaria e del 12% in quella secondaria. L'effetto complessivo del fenofibrato in presenza di marcata dislipidemia è risultato maggiore rispetto a tutti gli altri gruppi: riduzione del rischio del 27% (HR aggiustato 0,73; CI 95% 0,58-0,91; p=0,005) nel gruppo con marcata dislipidemia, del 6% (HR aggiustato 0,94; CI 95% 0,83-1,06; p=0,321) negli altri gruppi. La riduzione assoluta del rischio nel gruppo con marcata dislipidemia è stata del 4,3% (dal 17,8% al 13,5%) rispetto allo 0,8% (dal 13,0% al 12,2%) in sua assenza.

I livelli del colesterolo HDL (p=0,003), la pressione arteriosa e i livelli dei trigliceridi (p=0,0004) hanno contribuito in misura significativa ed in modo indipendente al rischio di ECV aggiustato per età, genere, status cardiovascolare precedente, livelli basali di HbA1C e di colesterolo HDL. Gli individui con bassi livelli di colesterolo HDL hanno mostrato un aumento del rischio del 22% mentre quelli con alti livelli dei trigliceridi del 24%. L'effetto della pressione arteriosa è risultata significativamente più marcata nell'ambito della prevenzione primaria (aumento del 93%) rispetto a quella secondaria (aumento del 24%). L'aumento della circonferenza addominale non ha avuto alcun effetto in questa coorte. Dopo aggiustamento per tutte le variabili considerate è risultato che il fenofibrato ha ridotto il rischio del 12% (p=0,026).

La presenza dei componenti della sindrome metabolica determinano un maggior rischio di ECV in individui con diabete di tipo 2. I benefici assoluti del fenofibrato sono verosimilmente maggiori in presenza di sindrome metabolica. Il rischio più elevato e i maggiori benefici del fenofibrato sono stati osservati nei soggetti con marcata ipertrigliceridemia.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dall'azienda produttrice del farmaco e alcuni autori affermano di aver ricevuto contributi dalla stessa.

**Parole chiave:** diabete e sindrome metabolica, fenofibrato, RCT.

**Riferimento bibliografico**

Scott R et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493-98.

**La riduzione della proteina C reattiva con un integratore a base di isoflavoni inverte la disfunzione endoteliale in pazienti con stroke ischemico**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

I risultati provenienti da studi epidemiologici che hanno dimostrato una incidenza più bassa di eventi cardiovascolari in popolazioni con elevato consumo di legumi, frutta e vegetali, hanno suscitato un grande interesse nei confronti del potenziale ruolo di derivati polifenolici di origine vegetale nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Sotto il profilo biochimico, diverse famiglie di polifenoli sono state riconosciute come sottoclassi di fitoestrogeni e flavonoidi. I fitoestrogeni si trovano soprattutto in legumi come la soia. Studi sperimentali ne hanno evidenziato la versatilità di azione (effetto antiossidante, ipocolesterolemizzante, vasodilatatore, modulante sulla funzione piastrinica). Questi effetti, in aggiunta all'attività agonista parziale degli estrogeni, potrebbero costituire il potenziale meccanismo per la protezione cardiovascolare.

Uno studio recente ha dimostrato che un consumo più elevato di isoflavone, una classe di fitoestrogeni, è associato ad una migliore funzionalità dell'endotelio vascolare e a una minore presenza di aterosclerosi carotidea in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. A fronte di studi condotti in soggetti sani, non esistono ad oggi evidenze documentate di un effetto cardiovascolare dell'isoflavone in pazienti con aterosclerosi e disfunzione endoteliale.

Non è inoltre stato chiarito se l'isoflavone possa fornire un beneficio aggiuntivo in pazienti già in trattamento con trattamenti tradizionali.

Sulla scorta di queste osservazioni, è stato condotto uno studio per valutare l'effetto dell'integrazione di isoflavone per 12 settimane sulla dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (flow-mediated dilatation, FMD) in pazienti con aterosclerosi clinicamente manifesta e funzione endoteliale alterata.

Sono stati reclutati (gennaio-giugno 2006) 102 pazienti (età media 66±10 anni, 66% maschi; 96 hanno portato a termine lo studio) con stroke ischemico primario o ricorrente (>6 mesi). La diagnosi è stata effettuata in base ad esame clinico e strumentale (TC cerebrale).

Sono stati esclusi i pazienti con stroke cardioembolico, fibrillazione atriale cronica o parossistica, cardiomiopatia dilatativa, valvulopatia significativa, scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV, compromissione renale importante (creatinina >220 mmol/L), insufficienza epatica, disturbi tiroidei, carcinoma endometriale o mammario, gravidanza o allattamento o la presenza, nei ultimi 6 mesi, di eventi cardiovascolari quali stroke, infarto miocardico, angina instabile, rivascolarizzazione coronarica o insufficienza cardiaca acuta. Tutti i pazienti ricevevano un trattamento cardiovascolare stabile e seguivano una dieta adeguata da almeno 3 mesi.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 80 mg/die di isoflavone o placebo per 12 settimane. Un ecodoppler vascolare è stato eseguito al basale e a 12 settimane. Ad ogni visita, venivano misurate pressione arteriosa, frequenza cardiaca, creatininemia, lipidemia, glicemia, insulinemia, HbA1c, proteina C reattiva e concentrazione ematica di superossido dismutasi, 8-isoprostano e malondialdeide (per valutare lo stress ossidativo).

La maggior parte dei pazienti aveva valori alterati di FMD <3,7% al basale (81/102, 80%).

Usato il valore di FMD <3,7% come cut-off, la prevalenza di FMD alterata era simile tra i 2 gruppi al basale (isoflavone: 82% vs controllo 79%, p=0,69). Le capsule sono state ben tollerate dai

pazienti e non sono stati evidenziati effetti avversi significativi. Rispetto ai controlli, la FMD a 12 settimane era significativamente più elevata nei pazienti trattati con isoflavoni (effetto del trattamento 1,0%; 95% CI 0,1-2,0;  $p=0,035$ ).

La prevalenza di FMD alterata a 12 settimane diventava significativamente più bassa nei pazienti trattati con isoflavoni rispetto ai controlli (isoflavone: 58% vs controllo: 79%;  $p=0,023$ ). Dopo aggiustamento secondo le caratteristiche al basale, il trattamento con isoflavone è risultato associato indipendentemente ad una significativamente più bassa prevalenza di FMD alterata a 12 settimane (OR 0,32; 0,13-0,80;  $p=0,014$ ).

Il diametro dell'arteria brachiale e l'aumento del flusso ematico in risposta all'iperemia non hanno subito modifiche significative dopo 12 settimane di trattamento ( $p>0,05$ ). Inoltre, l'effetto assoluto del trattamento con isoflavone sulla FMD brachiale era inversamente correlata alla FMD al basale, suggerendo che l'effetto benefico degli isoflavone fosse più marcato in pazienti con disfunzione endoteliale maggiore. Sono state effettuate analisi per sottogruppi per evidenziare gli effetti di isoflavone in fumatori vs non fumatori e diabetici vs non diabetici. L'effetto su FMD è stato osservato solo nei fumatori e negli ex fumatori (effetto del trattamento: 1,0%; 0,0-1,9;  $p=0,045$ ) e non nei non fumatori ( $p>0,05$ ).

L'effetto terapeutico di isoflavone era maggiore nei non diabetici (effetto del trattamento 1,6%; 0,2-3,1;  $p=0,030$ ) rispetto ai diabetici (effetto del trattamento 0,4%; IC 95% da -1,0 a 1,7;  $p=0,596$ ). È stato inoltre evidenziato un effetto del trattamento con isoflavone sui livelli di proteina C reattiva (-1,7 mg/L, da -3,3 a -0,1;  $p=0,033$ ), aggiustato per le differenze al basale e per l'uso di antinfiammatori. La proteina C reattiva è risultata significativamente più bassa nei pazienti con FMD normalizzata rispetto a quelli con FMD alterata a 12 settimane (FMD normale  $2,8\pm 0,5$  mg/L vs FMD alterata  $4,4\pm 0,5$  mg/L,  $p=0,037$ ).

Tuttavia, il trattamento con isoflavone per 12 settimane non ha avuto effetti significativi su dilatazione da nitroglicerina, pressione sistolica e diastolica, frequenza cardiaca e livelli a digiuno di trigliceridi, colesterolo LDL ed HDL, glicemia, HbA1c ed indicatori di stress ossidativo ( $p>0,05$ ).

I risultati di questo studio dimostrano che l'integrazione con isoflavone 80 mg/die migliora la funzionalità endoteliale, la cui alterazione si correla ad outcome cardiovascolari sfavorevoli nei pazienti cardiopatici. Si ipotizza quindi un effetto di protezione vascolare nei pazienti con aterosclerosi accertata, in assenza tuttavia di un effetto sui fattori di rischio convenzionali come pressione arteriosa, profilo lipidico e glicemico.

In questo studio, l'effetto assoluto su FMD ( $\approx 1\%$ ) dell'isoflavone è molto più piccolo di quello osservato in studi precedenti condotti soprattutto su donne sane in post-menopausa, in cui il deficit estrogenico potrebbe aver influenzato la risposta e non rappresenta comunque un prerequisito per spiegare un effetto positivo nei cardiopatici. Nei pazienti dello studio la risposta minore potrebbe essere la conseguenza di un'alterata sintesi endoteliale di nitrossido.

Questo studio ha inoltre evidenziato la perdita dell'effetto protettivo di isoflavone nei pazienti diabetici, confermando quanto già osservato in precedenza con gli estrogeni (data la somiglianza biochimica tra queste molecole).

L'isoflavone puro da solo potrebbe produrre benefici significativi sulla funzione endoteliale vascolare e sullo stress infiammatorio in pazienti cardiopatici dopo 12 settimane di supplementazione. Questi risultati possono avere delle importanti implicazioni per l'impiego di isoflavone nella prevenzione secondaria nei cardiopatici, in aggiunta agli interventi convenzionali. Tuttavia, l'editoriale di accompagnamento sottolinea che, nonostante i risultati promettenti (anche se gli indicatori di stress ossidativo come superossido dismutasi, 8-isoprostano e malondialdeide, non sono stati modificati dall'integrazione), sono necessari ulteriori studi per esaminare l'effetto della durata di somministrazione e della dose di isoflavone, così come il veicolo e la fonte di isoflavone. Inoltre, l'analisi per sottogruppi non può rilevare piccole ma significative differenze nella FMD data la limitata ampiezza del campione e necessita quindi di ulteriori conferme.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** isoflavone della soia, proteina C reattiva, disfunzione endoteliale.

#### Riferimenti bibliografici

Chan YH et al. Reduction of C-reactive protein with isoflavone supplement reverses endothelial dysfunction in patients with ischaemic stroke. *European Heart Journal* 2008; 29: 2800-7.

Teragawa H et al. Effect of isoflavone supplement on endothelial function: does efficacy vary with atherosclerotic burden? *European Heart Journal* 2008; 29: 2710-2.

### Effetto del temsirolimus versus l'interferone $\alpha$ nell'evoluzione dei pazienti con tumore renale avanzato con diversa istologia

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

Il tumore renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) è la forma più frequente di tumore renale maligno e rappresenta circa il 2-3% di tutte le neoplasie dell'adulto. Il RCC è una malattia eterogenea, che presenta istotipi diversi: la classificazione attuale del RCC (classificazione di Heidelberg) riconosce istologicamente il RCC a cellule chiare (70-80% dei casi), papillare (10-20%), cromofobo (5%), del dotto collettore e il RCC non classificabile (rari). Studi clinici hanno suggerito che il RCC papillare e cromofobo hanno una prognosi migliore rispetto a quello a cellule chiare quando la malattia è localizzata, mentre il contrario succede in caso di RCC avanzato.

L'unica terapia sistemica disponibile fino a pochi anni fa era di tipo immunofarmacologico, ed utilizzava citochine, interferone  $\alpha$  (IFN) e interleuchina (IL) 2, in monoterapia o in combinazione. L'efficacia di questi trattamenti è, tuttavia, limitata (la mediana di sopravvivenza è compresa fra 12 e 16.5 mesi) e sono farmaci ad elevato rischio di tossicità. Inoltre, l'immunoterapia è riservata al RCC a cellule chiare, a causa dell'assenza di risposta negli altri istotipi tumorali.

Recentemente, le conoscenze della biologia del RCC avanzato hanno portato all'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci a bersaglio molecolare (target therapy), come il sorafenib ed il sunitinib, inibitori multipli di tirosin-chinasi ed il temsirolimus, inibitore di mTOR, una proteina fondamentale nella cascata di segnali intracellulari che mediano la proliferazione e l'angiogenesi. In uno studio pilota [Advanced Renal Cell Carcinoma, ARCC. (Hudes G et al. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81)] gli autori hanno dimostrato che, nei pazienti con RCC avanzato, indipendentemente dall'istotipo, la monoterapia con temsirolimus ha determinato sia una maggior sopravvivenza totale (Overall Survival, OS) che un maggior allungamento della sopravvivenza libera da malattia (Progression Free Survival, PFS) rispetto ai pazienti trattati con IFN.

In questo lavoro, è stato valutato se poteva essere osservato un effetto istotipo-dipendente del temsirolimus vs IFN nell'andamento clinico di pazienti con RCC avanzato.

Lo studio ARCC è di fase III, randomizzato, in aperto, in cui è stato confrontato l'effetto di IFN in monoterapia, del temsirolimus in monoterapia e della combinazione temsirolimus/IFN in pazienti

con RCC avanzato non trattati precedentemente e che presentavano almeno tre dei sei seguenti fattori di rischio prognostici: **1.** meno di un anno in dalla diagnosi; **2.** indice di Karnofsky tra 60 e 70\*; **3.** emoglobina più bassa del limite inferiore normale, **4.** livelli di calcio corretti maggiori di 10 mg/dl; **5.** lattato deidrogenasi oltre 1,5 volte il limite superiore normale; **6.** più di un organo interessato da metastasi. Altri criteri di inclusione sono stati: tumore misurabile secondo i criteri RECIST\*\* e adeguate funzioni degli altri organi e del midollo osseo. I pazienti sono stati stratificati in accordo alla localizzazione geografica dei centri coinvolti (Stati Uniti, Ovest-Europa, Australia e Canada; oppure Pacific-Asia, Est Europa, Africa e SudAmerica) e se avevano subito o meno la nefrectomia.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei tre gruppi per ciascuna stratificazione: **a)** il braccio IFN (n=206) ha ricevuto IFN alla dose iniziale di 3 milioni di unità (MU) sottocute 3 v/settimana nella prima settimana, aumentato poi a 9 MU 3 v/settimana nella settimana successiva e a 18 MU 3v/settimana nella terza settimana e a seguire, se tollerato; **b)** il braccio temsirolimus (n=206) ha ricevuto 25 mg di temsirolimus 1v/settimana in infusione endovenosa (30 min). I pazienti sono stati premedicati (30 min prima dell'infusione di temsirolimus) per prevenire reazioni allergiche con somministrazione endovena di 25-50 mg di difenidramina o altri antagonisti dei recettori H1. Il trattamento è stato continuato fino alla comparsa di progressione della malattia, deterioramento sintomatologico o comparsa di eventi avversi; **c)** il braccio in combinazione ha ricevuto ogni settimana temsirolimus 15 mg endovena 1v/settimana associato a 6 MU di IFN 3v/settimana.

Lo scopo dello studio era di valutare l'efficacia del temsirolimus vs IFN in RCC a diversa istologia e quindi il braccio con i farmaci in combinazione non è stato considerato.

L'andamento della terapia è stata monitorata mediante studi d'immagine all'inizio del trattamento e ogni 8 settimane ed i dati sono stati valutati in accordo con i criteri RECIST. La valutazione istopatologica del tumore è stata effettuata all'inizio del trattamento ed i tumori sono stati classificati come RCC a cellule chiare (83% nel braccio IFN, 82% nel braccio temsirolimus); RCC non a cellule chiare (6% sia nel braccio IFN che nel braccio temsirolimus), RCC indeterminato (11% nel braccio IFN, 12% nel braccio temsirolimus), questi ultimi due raggruppati come RCC con altro istotipo.

L'end point primario è stata la OS, definita come il tempo trascorso tra la randomizzazione e la morte del paziente. Sono stati anche valutati la PFS (definita come tempo trascorso tra la randomizzazione e la data della progressione della malattia o della morte), la risposta oggettiva ed i benefici clinici.

I risultati hanno dimostrato che nel braccio temsirolimus il calcolo della mediana della OS non ha riportato differenze significative tra i pazienti con RCC a cellule chiare e quelli con RCC con altro istotipo (RCC a cellule chiare: 10.7 mesi, 95% CI 8,5-13,0; RCC con altro istotipo: 11.6 mesi, 95% CI 8,9-14,5). I pazienti nel braccio IFN con RCC con altro istotipo hanno invece dimostrato una mediana di OS più bassa rispetto ai pazienti con RCC a cellule chiare (RCC a cellule chiare: 8.2 mesi, 95% CI 6.6-10.4; RCC con altro istotipo: 4.3 mesi, 95% CI 3.2-7.3). Per i pazienti con RCC a cellule chiare, il rischio relativo (Hazard Ratio, HR) di morte nel trattamento con temsirolimus rispetto a IFN è stato 0.82 (95% CI 0,64-1,06) mentre, per i pazienti con RCC con altro istotipo, il HR è stato 0.49 (95% CI 0.29-0.85).

Risultati simili sono stati ottenuti per quanto riguarda la PFS: RCC a cellule chiare, temsirolimus vs IFN, HR 0.76 (95% CI 0.60-0.97); RCC con altro istotipo, HR 0.38 (95% CI = 0.23, 0.62). In una sottoanalisi, è stato anche valutato, fra i RCC con altro istotipo, l'effetto del trattamento con temsirolimus nei RCC con prevalente istologia papillare (n=30 nel braccio IFN e n=25 nel braccio temsirolimus) rispetto a quelli senza componente papillare (n=177 nel braccio IFN e n=184 nel braccio temsirolimus). Nei pazienti con RCC a prevalente componente papillare, il HR del braccio temsirolimus vs il braccio IFN è stato 0,50 (95% CI 0.27-0.94), mentre nei pazienti con RCC senza

componente papillare è stato 0.80 (95% CI 0.63-1.03). Per quanto riguarda le dimensioni del tumore, è stato osservato che nei pazienti in trattamento con temsirolimus, il 59% dei soggetti con RCC a cellule chiare ed il 68% dei pazienti con RCC con altro istotipo hanno dimostrato una riduzione delle dimensioni del tumore, mentre nel braccio IFN, questo è stato osservato nel 35% dei pazienti con RCC a cellule chiare e nel 14% dei pazienti con RCC con altro istotipo. Infine, i benefici clinici sono stati maggiori nel braccio con temsirolimus rispetto al braccio con IFN, indipendentemente dal tipo istologico ( $p=0.003$  e  $p=0.002$  nei RCC a cellule chiare e nei RCC con altro istotipo, rispettivamente).

In conclusione, il trattamento con temsirolimus è risultato efficace nei pazienti con RCC avanzato, indipendentemente dall'istologia del tumore. L'efficacia del temsirolimus vs IFN era migliore nei pazienti con RCC con altro istotipo, in particolare nei RCC con prevalente componente papillare rispetto ai RCC a cellule chiare e in quelli senza componente papillare.

Uno dei limiti di questa analisi è, tuttavia, che l'assegnazione del RCC ad un determinato tipo istologico non è stata controllata a livello centrale e quindi i criteri per la diagnosi anatomopatologica potrebbero essere stati diversi.

I risultati relativi alla OS, alla PFS e ai benefici clinici presentati in questa analisi hanno dimostrato una minore efficacia del trattamento con IFN negli RCC con altro istotipo rispetto agli RCC a cellule chiare. Il trattamento con temsirolimus, invece, è risultato efficace nel RCC, indipendentemente dall'istotipo.

#### \*La scala o indice di Karnofsky

Il Karnofsky Performance status (D. Karnofsky e J. Burchenal, 1947) misura la qualità di vita di un paziente oncologico o terminale. L'indice di Karnofsky è un indice "di attività" per la misurazione dei risultati dei trattamenti antitumorali: lo stato fisico del paziente, le prestazioni e la prognosi successiva all'intervento terapeutico. Tale indice è anche adatto per determinare l'idoneità del paziente alla terapia e consiste in un certo numero di domande da somministrare al paziente. A seconda delle risposte, la qualità di vita sarà espressa in percentuale rispetto ad un normale (100%) stato di salute:

100% : paziente in salute

90%: paziente con segni e sintomi tali da svolgere un'attività lavorativa normale

80%: paziente svolge attività normale con fatica

70%: paziente incapace di lavorare, può badare a se stesso

60%: paziente incapace di lavorare, richiede assistenza per camminare

50%: paziente richiede frequenti cure mediche e può stare alzato per più del 50% della giornata

40%: paziente inabile; richiede cure continue, allettato per più del 50% del giorno

30%: paziente con indicazioni al ricovero ospedaliero o ospedalizzazione a domicilio; supporto domiciliare intenso

20%: paziente con gravi compromissioni irreversibili di funzioni di  $\geq 1$  organo

10%: paziente moribondo

\*\* **RECIST:** Response Evaluation Criteria In Solid Tumors è un elenco di criteri pubblicati nel 2000 da un gruppo internazionale di associazioni per la ricerca sul cancro (J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16) che definiscono, in pazienti con tumori solidi sottoposti a terapia, il miglioramento, l'assenza di modificazioni o il peggioramento del quadro clinico. Una nuova versione di RECIST (RECIST 1.1) è stata pubblicata recentemente (Eur J Canc 2009; 45: 228-247).

#### Nota Informativa Importante su temsirolimus

Il 7 gennaio 2009, l'EMA e l'AIFA hanno inviato una Nota Informativa Importante relativa alle precauzioni d'uso di temsirolimus in seguito alla manifestazione di reazioni di infusione/ipersensibilità, anche gravi e fatali. Queste includevano vampate, dolore al torace, dispnea, ipotensione, apnea, perdita di coscienza, ipersensibilità ed anafilassi. Nella maggior parte dei casi queste reazioni si sono verificate durante i primi minuti della prima infusione, sebbene siano state riportate reazioni anche nelle infusioni successive. In seguito a ciò, le informazioni sul prodotto sono state aggiornate in accordo a questa comunicazione ed includono nuove raccomandazioni sulle precauzioni da seguire quando si riprende l'infusione.

Il temsirolimus è autorizzato in Italia nel trattamento di prima linea di pazienti con RCC avanzato, che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici.

**Conflitto di interesse:** il lavoro è stato finanziato da Wyeth Research, Collegeville, PA, USA.

**Parole chiave:** temsirolimus/interferone  $\alpha$ , tumore renale, RCT in aperto.

#### Riferimento bibliografico

Dutcher JP et al. Effect of temsirolimus versus interferon- $\alpha$  on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009; DOI 10.1007/s12032-009-9177-0.

### Mepolizumab ed esacerbazioni dell'asma eosinofilo refrattario

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Le esacerbazioni dell'asma, i cui sintomi sono poco responsivi all'usuale terapia inalatoria, sono associate a sostanziale morbilità, mortalità e a considerevoli costi sanitari. Il rischio di esacerbazioni sembra essere correlato all'infiammazione eosinofila; è stato infatti osservato che le strategie di trattamento che controllano l'infiammazione eosinofila delle vie aeree e le manifestazioni cliniche dell'asma, sono associate ad una riduzione della frequenza delle esacerbazioni stesse.

Lo scopo di questo studio è stato quello di chiarire meglio il ruolo degli eosinofili nelle esacerbazioni dell'asma valutando l'effetto di un trattamento della durata di 12 mesi con mepolizumab (\*), un anticorpo monoclonale umanizzato contro l'interleuchina-5, sulla frequenza delle esacerbazioni nei soggetti con asma refrattario ed evidenza di infiammazione eosinofila delle vie aeree nonostante il trattamento con corticosteroidi ad alte dosi.

Lo studio, monocentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, a gruppi paralleli, condotto tra aprile 2006 e agosto 2008, ha arruolato pazienti  $\geq 18$  anni con una diagnosi di asma basata su uno o più dei seguenti criteri: variabilità del picco massimo diurno del flusso espiratorio  $>20\%$  nel corso di 14 giorni, un incremento di  $FEV_1 >15\%$  in seguito ad inalazione di 200  $\mu\text{g}$  di salbutamolo e una riduzione del 20% di  $FEV_1$  in risposta ad una concentrazione provocatoria di metacolina per via inalatoria  $<8$  mg/ml ( $PC_{20}$ ). I criteri di inclusione sono stati: una diagnosi di asma refrattario in accordo con i criteri dell'*American Thoracic Society*, un tasso di eosinofili nell'escreato  $>3\%$  in almeno un'occasione nei 2 anni precedenti nonostante il trattamento con corticosteroidi ad alte dosi e almeno 2 esacerbazioni che hanno richiesto prednisolone nei 12 mesi precedenti. Criteri addizionali sono stati la necessità di un trattamento stabile e l'assenza di esacerbazioni per più di 6 settimane prima dell'arruolamento nello studio. I criteri di esclusione sono stati: il fumo, evidenze sierologiche di un'infezione parassitaria, una grave patologia concomitante, la possibilità di una gravidanza e la scarsa adesione al trattamento.

Dopo 2 settimane di *run-in*, i pazienti ( $n=61$ ) sono stati sottoposti alla misurazione della  $PC_{20}$  basale e, il giorno seguente, della frazione di ossido nitrico esalato ( $FE_{NO}$ ), quindi sono stati trattati per 2 settimane con prednisolone orale alla dose di 0,5 mg/kg/die (dose massima 40 mg/die) al fine di valutare la responsività dei sintomi, il  $FEV_1$  e la  $FE_{NO}$  in seguito al trattamento con corticosteroidi orali e come la responsività a questa terapia poteva essere influenzata dal mepolizumab.

In seguito, i soggetti sono stati randomizzati a ricevere 12 infusioni di 750 mg di mepolizumab per via endovenosa ( $n=32$ ) o placebo (150 ml di salina 0,9%;  $n=29$ ) ad intervalli mensili per 50 settimane. Al termine di questa fase i soggetti sono stati sottoposti ad un addizionale trattamento con prednisolone orale per 2 settimane. I due gruppi erano simili per caratteristiche demografiche ed anamnestiche.

L'outcome primario è stato il numero di gravi esacerbazioni dell'asma per soggetto (periodi di deterioramento nel controllo dell'asma in soggetti trattati con alte dosi di prednisolone per almeno 5 giorni). Gli outcome secondari sono stati: variazioni del numero di eosinofili nei campioni di sangue e di escreato;  $FE_{NO}$ ;  $FEV_1$  (% del valore previsto) dopo l'uso di broncodilatatori;  $PC_{20}$ ; punteggio di *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ); punteggi sulle scale utilizzate per

valutare i sintomi: *Juniper Asthma Control Questionnaire* (JACQ) e le *Visual analogue scale* relative a tosse, affanno e respiro ansimante; valutazione tramite TAC della geometria delle pareti delle vie aeree e, mediante broncoscopia, dell'infiammazione eosinofila delle stesse vie.

Durante lo studio si sono verificate 57 esacerbazioni nel gruppo di pazienti in trattamento con mepolizumab e 109 nel gruppo placebo. Il numero medio di esacerbazioni gravi per soggetto è stato 2,0 nel gruppo mepolizumab e 3,4 in quello placebo (RR 0,57, CI 95%, 0,32-0,92,  $p=0,02$ ). Il 31% dei pazienti che hanno assunto mepolizumab, rispetto al 16% di quelli trattati con placebo, non ha manifestato esacerbazioni ( $p=0,23$ ). Si sono verificati 3 ricoveri ospedalieri nel gruppo in trattamento con mepolizumab e 11 nel gruppo placebo ( $p=0,07$ ), per un totale di giorni trascorsi in ospedale significativamente minore nel primo gruppo di trattamento (12 vs 48,  $p<0,001$ ). La terapia con mepolizumab è stata associata ad una significativa riduzione della conta eosinofila sia nel sangue che nell'escreato. Nel sangue le variazioni dal basale differivano tra i gruppi di un fattore 6,1 (95% CI, 4,1-8,9;  $p<0,001$ ), mentre nell'escreato di un fattore 3,7 (95% CI, 1,6-8,4;  $p=0,002$ ). Il miglioramento medio sulla scala AQLQ è stato 0,55 nel gruppo mepolizumab e 0,19 nel gruppo placebo (CI 95%, 0,08-0,63,  $p=0,02$ ). Non ci sono state significative differenze tra i gruppi rispetto ai sintomi, al FEV<sub>1</sub> in seguito all'uso di broncodilatatori e all'iperresponsività delle vie aeree.

Il mepolizumab endovena ha dimostrato un profilo degli effetti avversi accettabile nei 12 mesi di trattamento. I soli eventi avversi gravi riportati sono stati i ricoveri ospedalieri per asma acuto severo.

Gli autori ricordano che, data la stretta selezione dei pazienti, non è possibile estrapolare e generalizzare i risultati ottenuti ad una popolazione più ampia. Sono necessari ulteriori studi al fine di chiarire i rischi e i benefici del trattamento con mepolizumab in un'ampia popolazione di pazienti.

In conclusione, la terapia con mepolizumab si è dimostrata efficace nel ridurre il numero delle esacerbazioni dell'asma e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti con asma eosinofilo refrattario e con una storia di ricorrenti esacerbazioni. Gli autori affermano che questi risultati suggeriscono per gli eosinofili un ruolo di importanti cellule effettrici nella patogenesi delle esacerbazioni gravi dell'asma

**(\*) Il mepolizumab non è ancora commercializzato in Italia. L'EMA, il 29 luglio 2004, ha dato parere favorevole per la designazione di farmaco orfano per il trattamento della sindrome ipereosinofila.**

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Glaxo-SmithKline; gli autori hanno ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** mepolizumab, esacerbazione dell'asma, infiammazione eosinofila, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Haldar P et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-84.

#### Mepolizumab per l'asma prednisone-dipendente con eosinofilia nell'escreato

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

L'infiammazione eosinofila è caratteristica di alcune forme di asma e può essere una conseguenza dell'azione dell'interleuchina-5. Lo scopo di questo studio, pubblicato contestualmente all'articolo sopra riportato, è stato quello di valutare il ruolo degli eosinofili nella patologia dell'asma in un

sottogruppo di pazienti con eosinofilia persistente nell'escreato nonostante il trattamento orale con prednisone.

A tal fine è stato studiato l'effetto sparing del mepolizumab sul prednisone valutando le esacerbazioni cliniche, il numero di eosinofili nell'escreato e nel sangue, i sintomi e la FEV<sub>1</sub>, quali outcome variabili durante la riduzione programmata delle dosi di prednisone.

Tra il gennaio 2005 e il luglio 2007 sono stati arruolati 20 pazienti con asma che necessitavano per il controllo dei sintomi di una terapia con prednisone orale e che, nonostante questo trattamento, presentavano ancora una eosinofilia persistente nell'escreato. Il reclutamento è stato effettuato dai medici del *Firestone Institute for Respiratory Health* (Hamilton, Ontario, Canada). Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato vs placebo, ha avuto una durata >26 settimane. Alla seconda settimana i pazienti, stratificati in 2 gruppi di 10 in base alla dose di prednisone assunta (<10 mg o ≥10 mg), sono stati randomizzati a mepolizumab (750 mg; n=9) o a placebo (n=9), per via endovenosa, mediante un'infusione di durata >30 minuti, alle settimane 2, 6, 10, 14 e 18.

Al basale i due gruppi si differenziavano significativamente per il numero di eosinofili nell'escreato: 18,8% nel gruppo mepolizumab rispetto a 4,3% del gruppo placebo (p=0,03). Lo studio è stato organizzato in 3 fasi: 1) valutazione dell'effetto di una singola infusione di mepolizumab alla settimana 4; 2) valutazione della riduzione della dose di prednisone dopo due infusioni del farmaco; 3) valutazione dell'effetto del farmaco nelle 8 settimane successive alla fine del trattamento. In assenza di una documentata esacerbazione la dose di prednisone, è stata ridotta di 5 mg alle settimane 6, 10, 14, 18 e 22. Nei pazienti che al basale erano in trattamento con prednisone ≥10 mg/die la dose è stata ridotta a 2,5 mg/die e non azzerata per evitare gli effetti dovuti alla sospensione totale del farmaco.

Gli outcome primari sono stati la percentuale di pazienti con esacerbazione in ogni gruppo di trattamento e la riduzione media della dose di prednisone espressa come percentuale della massima riduzione possibile. Gli outcome secondari erano: nella fase 1, la riduzione del numero di eosinofili nell'escreato e nel sangue; nella fase 2, il tempo entro cui si verificava una esacerbazione, la riduzione nel numero di eosinofili nell'escreato e nel sangue, le variazioni di FEV<sub>1</sub> e del punteggio della *Likert scale* (scala che valuta la gravità della sintomatologia); nella fase 3, la riduzione nel numero di eosinofili nell'escreato e nel sangue, le variazioni di FEV<sub>1</sub> e del punteggio della *Likert scale*.

Gli autori hanno definito le esacerbazioni come un incremento nella dose giornaliera di salbutamolo di almeno 4 spruzzi per controllare i sintomi di tensione toracica o come una delle seguenti alternative: sintomi respiratori notturni o al risveglio in due giorni consecutivi; riduzione dal basale di almeno il 15% del FEV<sub>1</sub> in seguito all'uso di salbutamolo; peggioramento di due punti sulla *Likert scale*. Nel caso di esacerbazioni, i pazienti sono stati trattati con prednisone 30 mg per 7 giorni, periodo durante il quale sono stati sospesi dal protocollo; se le esacerbazioni erano accompagnate da infiammazione neutrofila delle vie aeree i pazienti sono stati trattati con amoxicillina+acido clavulanico 500 mg 2 volte/die per 10 giorni e non sono stati sospesi dal protocollo.

Si sono verificate 12 esacerbazioni dell'asma in 10 pazienti del gruppo placebo, 9 dei quali presentavano eosinofili nell'escreato. In confronto, solo un paziente del gruppo mepolizumab ha avuto un'esacerbazione e questa non era associata alla presenza di eosinofili nell'escreato (p=0,002). I tempi medi di esacerbazione sono stati di 20 e 12 settimane, rispettivamente per mepolizumab e placebo (p=0,003). La dose di prednisone è stata ridotta di un valore medio pari a 83,8 ± 33,4% della massima dose possibile nel gruppo mepolizumab vs 47,7 ± 40,5% in quello placebo (p=0,04). In termini assoluti la dose media di prednisone è stata ridotta da 11,9 a 3,9 mg nel gruppo mepolizumab e da 10,7 a 6,4 mg in quello placebo (p=0,11).

L'uso del mepolizumab è stato associato ad una riduzione significativa nel numero di eosinofili nell'escreato ( $p=0,005$ ) e nel sangue ( $p=0,004$ ). I miglioramenti nel numero di eosinofili, nel controllo dell'asma e nel FEV<sub>1</sub> si sono mantenuti per 8 settimane in seguito all'ultima infusione ( $p=0,01$ ). Non si sono verificati eventi avversi gravi.

I risultati dimostrano che il trattamento con mepolizumab consente una riduzione delle dosi di prednisone senza lo sviluppo di esacerbazioni dell'asma.

Tra i diversi limiti riportati dagli autori: le differenti condizioni al basale impediscono di escludere che i pazienti responsivi a mepolizumab siano quelli che presentavano il più alto numero di eosinofili nell'escreato, nonostante la terapia cortisonica; non è stata rilevata una significativa differenza nell'outcome di significato clinico (dosi finali di prednisone) tra i due gruppi; poiché i pazienti di questo studio rappresentano solo una piccola parte dei pazienti asmatici, questi risultati non possono essere estesi ad una più ampia popolazione; le dimensioni dello studio non consentono di estrapolare raccomandazioni cliniche.

Il mepolizumab per via endovenosa ha ridotto il numero di eosinofili nel sangue e nell'escreato ed è stato associato ad un effetto prednisone-*sparing* in pazienti asmatici con eosinofilia nell'escreato nonostante l'uso di prednisone orale ed alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria.

Questo piccolo studio pilota potrebbe essere potenzialmente rilevante in clinica e sottolinea l'importanza del selezionare pazienti con eosinofilia delle vie aeree per lo studio di farmaci anti-eosinofili nell'asma

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Glaxo-SmithKline; gli autori riportano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** mepolizumab, esacerbazione dell'asma, infiammazione eosinofila, prednisone.

#### Riferimento bibliografico

Nair P et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med 2009; 360: 985-93.

L'editoriale di accompagnamento dei due studi sopra riportati, sottolinea come gli eosinofili, nel corso degli anni, siano stati identificati come una delle tipologie cellulari principalmente coinvolte nell'asma, il cui ruolo, come "cellule effettrici" o "cellule spettatrici", non era ancora stato confermato fino alla pubblicazione di questi due lavori. Questi due studi si basano su tre concetti principali: 1) l'inibizione dell'interleuchina 5 determina una riduzione dell'infiammazione eosinofila, 2) non tutte le tipologie di asma sono associate ad eosinofilia e 3) la riduzione degli eosinofili è associata ad una ridotta frequenza delle esacerbazioni.

I pazienti arruolati in questi studi presentano asma associato ad un'elevata eosinofila, un fenotipo che, essendo presente in una piccola percentuale dei pazienti asmatici, secondo l'editorialista, risulta forse più rappresentativo di una sindrome "ipereosinofila", responsiva alla terapia anti-interleuchina-5, piuttosto che dell'asma vero e proprio.

Nonostante i molti outcome misurati in questi studi, l'unico migliorato costantemente è stato la frequenza delle esacerbazioni; la riduzione selettiva degli eosinofili non ha infatti avuto effetto sugli outcome dell'asma quali il FEV<sub>1</sub>, i sintomi e il controllo della patologia. Inoltre, sebbene la terapia con mepolizumab migliori la qualità di vita del paziente, il miglioramento non è risultato clinicamente significativo. Infine l'editorialista propone di analizzare questi studi prendendo in considerazione gli outcome negativi della terapia con anti-interleuchina 5 in pazienti con una forma di asma più moderata e più tipica; in questi pazienti, infatti, i livelli di infiammazione eosinofila non hanno alcun effetto sugli outcome clinici.

In conclusione l'editorialista sostiene che questi due studi confermano chiaramente che, in un sottogruppo di pazienti con asma eosinofila, gli eosinofili giocano un ruolo chiave nelle esacerbazioni e che in questa tipologia di pazienti la terapia con mepolizumab apporta benefici clinici. È da tenere però in considerazione che la maggior parte dei pazienti con asma non presenta eosinofilia e che il mepolizumab non ha effetti su altri fattori clinici e fisiologici al di fuori della riduzione della frequenza delle esacerbazioni. Questi dati aprono le porte all'analisi di altre tipologie cellulari e di altri mediatori coinvolti nell'asma.

#### Riferimento bibliografico

Wenzel S.E. Eosinophils in asthma-closing the loop or opening the door? N Engl J Med 2009; 360: 1026-27.

---

### - Dispositivi medici in evidenza -

---

#### **Effetti di diversi dispositivi inalatori sulla durata degli attacchi acuti di asma nei bambini**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'asma è una delle patologie più frequenti nei bambini; il rilascio di farmaci per via inalatoria aumenta l'efficacia del trattamento e ne diminuisce gli effetti collaterali. I beta-agonisti rappresentano i farmaci di scelta per ottenere la broncodilatazione negli attacchi acuti di asma.

La scelta del sistema da utilizzare dipende da molti fattori, tra cui l'età e la collaborazione del bambino, le caratteristiche del dispositivo e la capacità dei membri della famiglia di somministrare il farmaco.

In molti bambini si preferisce il trattamento con puff (Metered Doser Inhaler, MDI) con un distanziatore, in quanto l'uso di inalatori di polvere secca (Dry Powder Inhaler, DPI) richiede respiri intensi, rapidi e profondi, mentre nei bambini che non cooperano vengono utilizzati altri dispositivi, tra cui i nebulizzatori che hanno una minore variazione nella dose rilasciata. In precedenza è stato evidenziato che, durante un'esacerbazione dell'asma, l'efficacia associata ad uso di MDI tramite distanziatori e nebulizzatori è sovrapponibile.

L'obiettivo di questo studio osservazionale è stato quello di valutare l'influenza del nebulizzatore e del distanziatore sulla durata degli attacchi acuti nei casi in cui il trattamento ambulatoriale con broncodilatatori viene proseguito a casa.

Sono stati inclusi 97 bambini (età 36-166 mesi; media 79,2±2,9) con diagnosi di asma, seguiti in un Dipartimento di Allergia Pediatrica. Nessuno dei bambini presentava altre patologie che potevano influire sulla durata degli attacchi acuti di asma.

Lo studio ha confrontato la durata degli attacchi acuti di asma tra bambini che hanno ricevuto un trattamento con nebulizzatore (n=58) e quelli trattati con distanziatore (n=39). All'inizio dello studio sono stati registrati l'età, il sesso del bambino e il grado di istruzione dei genitori, così come la durata dell'asma, della terapia steroidea inalatoria e degli attacchi acuti, oltre alla severità degli attacchi. I bambini, insieme ai genitori, hanno ricevuto istruzioni su come utilizzare il dispositivo. Le visite di follow-up sono state eseguite ogni 2 giorni.

Il distanziatore utilizzato per la somministrazione di salbutamolo MDI era Aerocamera AC102 (Damedco Sa Co.), mentre il trattamento nebulizzato è stato somministrato tramite nebulizzatore jet (Markos-Mefar Co.). La dose di salbutamolo tramite distanziatore era pari a 2 puff per 4 volte/die (ogni puff conteneva 100 mcg), mentre tramite nebulizzatore era pari a 5 volte/die (ogni dose conteneva 0,15 mg/kg).

La severità dell'attacco acuto è stata valutata in base ad uno score clinico che includeva la valutazione di alcuni parametri (frequenza respiratoria, sibili, retrazioni e dispnea). Quando la severità peggiorava, lo score aumentava da 0 a 3 per ciascuna delle scale. Lo score variava da 0 (se non era presente alcun attacco) a 12 (se tutte le scale evidenziavano gli attacchi più severi).

Rispetto al gruppo trattato con distanziatore, l'età media dei bambini trattati con nebulizzatore era  $76,5 \pm 30,3$  vs  $83,1 \pm 25,1$  mesi ( $p=0,26$ ). Tra i due gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'istruzione dei genitori.

Tutti i bambini inclusi nello studio erano affetti da asma persistente lieve. Nei pazienti trattati con nebulizzatore, la durata media della malattia era pari a  $26,9 \pm 25,5$  mesi vs  $19,9 \pm 19,3$  nel gruppo con distanziatore ( $p=0,15$ ); in modo simile, dopo l'inizio della profilassi con steroidi per via inalatoria, la durata era pari a  $19,1 \pm 20,5$  vs  $17,8 \pm 19,7$  mesi ( $p=0,76$ ). In entrambi i gruppi, il numero di esacerbazioni durante l'anno precedente era simile ( $p=0,08$ ).

Nei due gruppi, la durata degli attacchi acuti prima della presentazione e dell'inizio del trattamento broncodilatatore risultava simile (trattamento con nebulizzatore  $4 \pm 3,3$  vs  $3,9 \pm 2,3$  con distanziatore,  $p=0,93$ ). Nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con nebulizzatore, la severità media degli attacchi era pari a  $2,6 \pm 0,7$  vs  $2,8 \pm 0,8$  con distanziatore ( $p=0,19$ ); nei due gruppi non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nella durata degli attacchi acuti (trattamento con nebulizzatore  $6,5 \pm 2,9$  vs  $7,2 \pm 4,6$ ,  $p=0,34$ ).

La terapia inalatoria rappresenta il cardine sia del trattamento a lungo termine con corticosteroidi sia di quello a breve termine con broncodilatatori. Rispetto alla terapia effettuata in pronto soccorso, la differenza consiste nel fatto che a casa il trattamento non è sotto la diretta supervisione degli operatori sanitari.

Dai risultati di questo studio, si evidenzia che l'uso di nebulizzatori e di distanziatori ha effetti simili sulla durata degli attacchi acuti di asma.

In uno studio precedente (*Mandelberg A et al. Chest 2000; 117: 1309-13*) non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella risposta acuta quando il salbutamolo è stato somministrato tramite nebulizzatore o distanziatore in bambini piccoli con episodi asmatici acuti.

Anche in un altro studio (*Ploin D et al. Pediatrics 2000; 106: 311-7*) è stata osservata un'efficacia simile tra i due tipi di inalatori in bambini asmatici. Tuttavia, i risultati di entrambi gli studi erano relativi alla terapia effettuata in ambito di pronto soccorso.

In uno studio (*Mazhar SH et al. Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 334-7*) è stata misurata l'escrezione urinaria di salbutamolo come indice di deposito a livello polmonare dopo trattamento per via inalatoria. Le evidenze erano simili dopo somministrazione di salbutamolo MDI tramite distanziatore e nebulizzatore. Tuttavia, i risultati dello studio erano relativi a soggetti adulti.

La misura di outcome utilizzata nello studio sopra descritto consisteva nella persistenza degli attacchi acuti di asma, che rappresenta un utile parametro di monitoraggio a breve termine insieme alla valutazione della qualità della vita correlata alla salute e all'assenteismo scolastico. Tuttavia, dal momento che nello studio sono stati inclusi anche bambini piccoli, gli ultimi due parametri potrebbero non essere inclusi come misure di outcome del trattamento con diversi dispositivi inalatori.

Il principale limite di questo studio è rappresentato dalla mancanza di risultati spirometrici; tuttavia, poichè erano inclusi bambini  $<6$  anni, tale parametro potrebbe non essere appropriato al confronto tra i gruppi. Un altro limite è il numero limitato di pazienti inclusi nello studio.

In conclusione, i nebulizzatori e i distanziatori hanno una efficacia simile sulla durata degli attacchi acuti dell'asma nei bambini, quando utilizzati per il trattamento broncodilatatore a livello ambulatoriale. Studi precedenti hanno riportato risultati simili, ma solo in ambito di pronto soccorso.

**Parole chiave:** attacchi acuti di asma, nebulizzatori/distanziatori, bambini.

#### Riferimento bibliografico

Yilmaz O et al. Influence of ambulatory inhaled treatment with different devices on the duration of acute asthma findings in children. *Journal of Asthma* 2009; 46: 191-3.

### Impatto di due differenti dispositivi emostatici sugli outcome dell'arteria radiale dopo cateterizzazione transradiale

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La più frequente complicanza della cateterizzazione transradiale è l'occlusione dell'arteria radiale. Questo evento, sebbene non frequente e senza gravi conseguenze cliniche, limita la successiva utilità dell'arteria radiale quale sito d'accesso per procedure angiografiche e terapeutiche. Infatti, l'emostasi occlusiva e l'entrata ripetuta sono fattori di rischio di una successiva occlusione dell'arteria radiale. Di conseguenza, per raggiungere l'omeostasi, sono stati usati differenti dispositivi in grado di applicare una pressione locale al sito di entrata nell'arteria. Tuttavia, tra questi, per svariati dispositivi estemporanei, quali fasciature elastiche o nastri adesivi, dispositivi di origine industriale, non sono disponibili dati di confronto su efficacia e outcome.

Lo studio in oggetto ha voluto confrontare l'effetto di due sistemi per la compressione dell'arteria radiale, l'HemoBand™ (Terumo Medical Corp., New Jersey) vs il TR Band™ (Terumo Medical) sugli outcome dell'arteria radiale dopo cateterizzazione transradiale.

Il primo, l'HemoBand™, consiste in una fascetta di plastica con una testa piatta e una coda dotata di un meccanismo di chiusura ondulata per evitarne lo slacciamento in seguito all'applicazione, a cui viene aggiunto un tampone costituito da un ago incappucciato di 1,5 pollici avvolto in una garza di 4x4 pollici posizionato sotto la testa. Il TR Band™ è un dispositivo con una sacca gonfiabile equipaggiata con un marker di posizione del sito d'accesso montato su una banda di plastica trasparente e un meccanismo a velcro per prevenirne lo slacciamento.

Lo studio, condotto in USA, ha coinvolto 500 pazienti consecutivi sottoposti a cateterizzazione transradiale a scopo diagnostico: i primi 250, reclutati prima della disponibilità del TR Band™, hanno ricevuto una compressione locale con l'HemoBand™ (Gruppo I), gli altri 250 hanno ricevuto il TR Band™ (Gruppo II).

La pervietà dell'arteria radiale è stata valutata all'applicazione del dispositivo e dopo 30 min, 60 min, 24 h, 30 giorni, utilizzando il Barbeau's test. Un polsimitro da polso è stato posizionato sul dito indice; è stato osservato il segnale pletismografico la cui scomparsa è stata ottenuta comprimendo sia l'arteria radiale che ulnare. Quindi, rilasciando l'arteria radiale, l'assenza del ritorno del segnale pletismografico è stata interpretata come occlusione dell'arteria radiale, poi confermata ultrasonograficamente. Il ritorno del segnale pletismografico inseguito al rilascio dell'arteria ulnare è stato utilizzato come controllo. Inoltre, per il TR Band™ è stata registrata la pressione all'interno della camera di inflazione al basale e dopo 30 e 60 min. I due gruppi in studio erano simili per caratteristiche demografiche ed anamnestiche.

L'incidenza di occlusione precoce (24 h) e persistente (30 giorni) dell'arteria radiale è stata rispettivamente dell'11,2% (n=28) e del 7,2% (n=18) nel Gruppo I vs il 4,4% (n=11) e il 3,2% (n=8) nel Gruppo II ( $p<0,003$  e  $p<0,04$ ), con una riduzione del rischio assoluta del 6,8% e del 4% e relativa del 60,71% e del 55,6%. Il numero di pazienti che necessitavano di essere trattati (number needed to be treated – NNT) con il TR Band™ per prevenire un'occlusione acuta dell'arteria radiale è stato 15, mentre quello per prevenire un'occlusione cronica è stato 25.

Il numero di pazienti con arteria radiale pervia a 30 min è stato significativamente maggiore nel Gruppo II (75%) rispetto al Gruppo I (24%;  $p<0,0001$ ) e questa differenza si è mantenuta a 60 min

(77% vs 40%;  $p < 0,001$ ). La pressione all'interno della camera di inflazione del TR Band™ è stata, in media, pari a  $241 \pm 9,9$  mmHg al basale, per poi ridursi a  $162,3 \pm 13,3$  mmHg a 30 min e quindi a  $138 \pm 12,2$  mmHg a 60 min ( $p < 0,0001$ ).

Non si sono verificati sanguinamenti, né maggiori né minori, ematomi o altre complicazioni meccaniche. Il 7% dei pazienti del Gruppo I e il 2% di quelli del Gruppo II hanno riportato fastidio al sito di applicazione della pressione ( $p < 0,05$ ).

Gli autori evidenziano, quali limiti dello studio: la non randomizzazione, la popolazione non era selezionata e la scelta del dispositivo non è stata a discrezione dell'operatore trattandosi di pazienti consecutivi; tutti i dati sono stati raccolti prospetticamente; i pazienti erano sottoposti a cateterizzazione cardiaca a scopo diagnostico eseguita con un catetere angiografico 4 Fr con l'ausilio di un introduttore 5 Fr, i dati quindi non possono essere estrapolati ed estesi anche ad introduttori di maggiori dimensioni.

In conclusione, il TR Band™, rispetto all'HemoBand™, ha dimostrato una pari efficacia emostatica ed una minore incidenza di occlusione dell'arteria radiale in seguito a cateterizzazione transradiale, una delle poche complicanze di tale accesso.

**Conflitto di interesse:** l'autore dichiara di essere consulente della Medtronic Intervention e della Terumo Medical Corporation.

**Parole chiave:** occlusione dell'arteria radiale, TR Band™ e HemoBand™, cateterizzazione trans radiale.

#### Riferimento bibliografico

Pancholy SB. Impact of two different hemostatic devices on radial artery outcomes after transradial catheterization. J Invasive Cardiol 2009, 21: 101-4.

#### Impatto di dispositivi dentali sull'integrità dei neurostimolatori

A cura delle Dott.sse Elisabetta Ciervo e Maria Cecilia Giron

La qualità di vita di pazienti affetti da patologie invalidanti è migliorata grazie allo sviluppo e all'evoluzione dei dispositivi biotecnologici. Il funzionamento di questi dispositivi può tuttavia essere negativamente influenzato dalla presenza di fonti estranee di energia elettromagnetica, quali dispositivi dentali, pacemaker o impianti cocleari. La stimolazione del midollo spinale con l'impiego di neurostimolatori spinali (NS) è l'alternativa terapeutica per la cura del dolore cronico che offre i maggiori vantaggi in termini di costo-beneficio rispetto all'intervento chirurgico di fusione spinale. Il NS è composto da una serie di elettrodi disposti a paletta o filo, collegati tramite fili elettrici ad un generatore ad impulsi (IPG, costituito da mini-computer, ricetrasmittitore/antenna, generatore di elettricità e batteria).

Scopo dello studio è stato valutare l'effetto sull'integrità di un NS indotto dall'interferenza elettromagnetica generata durante il funzionamento di diversi dispositivi dentali quali un tester elettronico di vitalità della polpa (EPT, Electronic Pulp Tester), un rilevatore apicale ed un'unità di elettrocoagulazione.

Lo studio è stato eseguito su un cadavere fornito dal Dipartimento di Anatomia e Biologia Cellulare del Medical College of Georgia (Augusta, GA - USA) a cui è stata praticata un'incisione verticale mediana in corrispondenza dei processi spinosi posteriori a livello delle vertebre T12 e L1 con conseguente dissezione del tessuto sottocutaneo fino alla fascia lombo-dorsale. Con l'impiego di un ago (14-G Tuohy) all'interno dello spazio epidurale è stato inserito un filo guida la cui rimozione ha permesso il posizionamento di un sistema ad 8 elettrodi (Model #3778, Medtronic Minneapolis, MN-USA) in corrispondenza delle vertebre T7-8. Sopra la natica è stata creata una tasca con

profondità pari ad 1 cm per posizionare l'IPG a cui è stato connesso il filo dell'elettrodo, fatto arrivare dall'incisione spinale grazie all'impiego di un trocar. Entrambe le incisioni sono state poi suturate per piani. Per valutare l'impedenza del NS (resistenza <3600 ohms) è stato utilizzato un programmatore (Medtronic Envision Spinal Chord Neurostimulator Programmer, SCNP). Sono stati impiegati diversi dispositivi dentali e la corrente misurata dal NS è stata monitorata con il SCNP. In particolare sono state condotte 280 prove con due rilevatori di apice, usati da soli o in associazione, sui denti n.6 e 20 (rispettivamente n.13 e 35 nella Nomenclatura della Fédération Dentaire Internationale, FDI), 70 valutazioni con un'unità di elettrocoagulazione applicata sulla tonsilla palatina destra ed infine 490 prove con due EPT posizionati sullo smalto dei denti n.7 e 26 (rispettivamente n.12 e 42 nella Nomenclatura della FDI) o sulla dentina del dente n.6.

Le 490 prove condotte hanno dimostrato che la probabilità di danneggiare il NS risultava pari a 0-5% per ogni tipo di tessuto trattato con ognuno dei dispositivi dentali impiegati. L'uso di un SCNP, per valutare il funzionamento del NS impiantato nel cadavere, e di un secondo SCNP, per controllare l'integrità del NS una volta rimosso dal cadavere, ha dimostrato che questo dispositivo rimane funzionale.

Dispositivi che trasmettono segnali elettromagnetici al NS risultano un potenziale pericolo. Infatti, l'impianto non solo può subire un danno permanente che ne richiede la sostituzione ma può anche rilasciare energia elettrica sufficiente ad indurre necrosi cellulare con conseguente danno a midollo spinale o nervi periferici.

La comunità scientifica dei dentisti dovrebbe essere consapevole dell'impatto dei dispositivi dentali di natura elettrica sul funzionamento di altri impianti elettrici di nuova generazione in uso clinico quali pacemaker cardiaco o cerebrale, impianto cocleare, NS, misuratori continui del glucosio, stimolatori per l'incontinenza da stress e impianti retinici.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** neurostimolatori, dispositivi dentali, interferenze elettromagnetiche.

#### **Riferimento bibliografico**

Roberts S et al. The impact of dental devices on neurostimulators. J Endod 2009; 35: 422-5.

#### **Bacchetta intramidollare rivestita di antibiotici**

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

La ricostruzione chirurgica per il salvataggio dell'arto è un trattamento accettabile e spesso preferito per pazienti candidati ad una potenziale amputazione ma, vista la natura invasiva di queste tecniche chirurgiche, le complicanze, soprattutto infettive, non sono rare e le infezioni ossee nel sito di impianto possono avere conseguenze tremende per il paziente.

Per ridurre il rischio di infezioni, sono stati sviluppati sistemi di rilascio locale, utilizzando rivestimenti di antimicrobici sui dispositivi medici, che ottimizzano la somministrazione di antibiotici nel punto di infezione permettendo così di continuare a salvare l'arto.

In questo lavoro viene descritta la tecnica chirurgica usata per fabbricare e impiantare una bacchetta intramidollare in polimetilmetacrilato (PMMA) impregnata con antibiotici.

A un paziente di 42 anni, maschio, fumatore, con storia di neuroartropatia di Charcot all'anca destra, iperteso, ipercolesterolemico, con diabete mellito insulino-dipendente, apnea notturna ostruttiva, neuropatia periferica e insufficienza venosa, era stato impiantato un chiodo intramidollare per favorire la fusione tibiotarsale e il trattamento della neuroartropatia alla parte posteriore del piede e all'anca.

Nonostante l'utilizzo di stimolanti della crescita ossea, il paziente continuava ad avere un ritardo nell'unione al sito chirurgico e alcune complicanze, che lo spinsero a chiedere il parere di un secondo chirurgo alla *John Hopkins University*. Quest'ultimo gli consigliò di rivolgersi al *Western Pennsylvania Hospital* per un consulto, prima dell'eventuale amputazione dell'arto sotto il ginocchio.

In questo ospedale si è deciso di rimuovere l'impianto, somministrare antibiotici per via endovenosa per 6 settimane e di ottimizzare il trattamento introducendo una bacchetta intramidollare in PMMA impregnata di antibiotici; sulla base delle analisi microbiologiche è stata scelta la vancomicina. Stabilite le dimensioni della bacchetta misurando diametro e lunghezza del chiodo rimosso, la bacchetta è stata preparata miscelando PMMA con vancomicina in un apposito contenitore sterile seguendo una dettagliata procedura.

Questo cemento è stato quindi inserito in maniera retrograda nel canale intramidollare della tibia infetta, sfruttando la stessa incisione plantare usata per la rimozione del chiodo. Dopo l'intervento al paziente è stata applicata una ingessatura sotto il ginocchio per non caricare il peso sulla gamba.

Dopo 10 settimane, la bacchetta è stata rimossa e le valutazioni, sia cliniche che microbiologiche, non hanno evidenziato residui di tessuto molle o di infezione ossea. Il paziente è stato quindi sottoposto a artrodesi via fissazione esterna, che ha permesso l'unione completa. Dopo 19 mesi la visita iniziale, il paziente continuava a non avere segni di infezione e una completa unione dell'artrodesi tibiototalcalcaneare.

Sebbene l'esperienza limitata dell'autore, il successo di questo trattamento è promettente.

L'utilizzo di bacchette impregnate con antibiotici, in grado di rilasciare localmente alte concentrazioni di farmaco, riempire gli spazi intramidollari morti, fornire stabilità chirurgica e facilmente rimovibili, può rappresentare un trattamento appropriato per rimandare l'amputazione dell'arto.

**Parole chiave:** bacchetta intramidollare impregnata di antibiotici, amputazione dell'arto, case-report.

**Riferimento bibliografico**

Mendicino RW. et al. Antibiotic-coated intramedullary rod. *J Foot Ankle Surg* 2009, 48: 104-10.

**SIF – FARMACI IN EVIDENZA n°32 del 15-03-2009**  
**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 Responsabile	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Elisabetta Ciervo (Università di Padova) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau Università di Verona Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Informazioni e contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletters, 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.