



**Newsletter numero 19 del 01.08.2008**

**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**

- **Trattamento di pazienti affetti da ipertensione polmonare moderatamente sintomatica con bosentan (EARLY study): un trial controllato randomizzato in doppio cieco**
- **Effetto della terapia corticosteroidica a lungo termine sulla densità minerale ossea nei bambini: valutazione prospettica longitudinale nello studio CAMP (*Childhood Asthma Management Program*)**
- **Rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore associato alla terapia con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e venlafaxina**
- **La memantina può indurre bradicardia? Uno studio condotto sul database francese di Farmacovigilanza**
- **Responsività dei sintomi clinici agli antipsicotici atipici nella malattia di Alzheimer: outcome di fase 1 dal trial CATIE-AD (*Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease*)**
- **Incidenza di demenza e abbassamento della pressione arteriosa nel *Hypertension in the Elderly Trial cognitive function assessment* (HYVET-COG): un trial in doppio cieco contro placebo**
- **Il rituximab migliora l'efficacia della chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto nel linfoma diffuso a grandi cellule B e nel linfoma follicolare ad alto rischio: uno studio multicentrico del "Gruppo italiano Terapie innovative nei linfomi"**
- **Analisi degli eventi dermatologici in pazienti con cancro trattati con lapatinib**
- **Estensione della profilassi antiretrovirale per ridurre la trasmissione dell'HIV-1 durante l'allattamento: studio PEPI (*Post-Exposure Prophylaxis of Infants*)**

**Dispositivi medici in evidenza**

- **Viti in acciaio inox rivestite di chitosano per la fissazione di fratture contaminate**
- **Soluzioni *lock* antimicrobiche per la prevenzione di infezioni associate a cateteri vascolari in pazienti in dialisi: revisione sistematica e metanalisi di trial controllati e randomizzati**
- **La co-espressione di elastina e collagene porta a vasi ingegnerizzati ad alta compatibilità**
- **Esiti conseguenti ad impianto di stent metallici vs medicati**

**Trattamento di pazienti affetti da ipertensione polmonare moderatamente sintomatica con bosentan (EARLY study)\*: un trial controllato randomizzato in doppio cieco****\* Endothelin Antagonist tRial in miLdly symptomatic patients**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'ipertensione arteriosa polmonare è una malattia a rapida progressione e con sintomatologia ingravescente. Il trattamento dell'ipertensione polmonare è stato finora studiato in pazienti con patologia avanzata (classe funzionale, FC, WHO III e IV).

Lo studio EARLY è un trial randomizzato in doppio cieco verso placebo condotto per valutare l'effetto del bosentan, antagonista duplice dei recettori dell'endotelina, in pazienti con ipertensione polmonare WHO FC II.

Lo studio ha coinvolto pazienti di età  $\geq 12$  anni con diagnosi di ipertensione polmonare idiopatica, familiare o associata ad infezione da HIV, uso di anoressizzanti, difetto del setto atriale di diametro  $< 2$  cm, difetto del setto ventricolare di diametro  $< 1$  cm, dotto arterioso pervio, patologie del tessuto connettivo o autoimmuni.

I pazienti, al basale, dovevano avere una distanza percorsa nel test del cammino in 6 minuti  $< 80\%$  del normale o  $< 500$  m associata ad un indice per la dispnea di Borg  $\geq 2$  e una resistenza vascolare polmonare  $\geq 320$  dyn/s/cm<sup>5</sup>. I trattamenti approvati per l'ipertensione polmonare (es. prostanoidei ed altri antagonisti del recettore delle endoteline) sono stati proibiti, mentre è stato permesso l'uso concomitante di anticoagulanti e calcio-antagonisti purché già assunti da almeno un mese prima della randomizzazione ed a dosi stabili durante tutto il trattamento.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere bosentan (n=93) alla dose iniziale di 62,5 mg/2 volte/die fino ad arrivare a 125 mg/2 volte/die dopo 4 settimane (se il peso corporeo era  $< 40$  kg la dose rimaneva 62,5 mg/2 volte/die) o placebo (n=92) per 6 mesi.

Gli end point primari erano la resistenza vascolare polmonare a 6 mesi (valore prognostico) espressa come percentuale rispetto al basale e la variazione dal basale a 6 mesi dei risultati del test del cammino.

Gli end point secondari comprendevano: tempo di insorgenza di un peggioramento clinico (definito in termini di mortalità, ricovero per complicazioni dell'ipertensione polmonare, progressione sintomatica dell'ipertensione polmonare, cioè presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: comparsa o peggioramento di insufficienza del cuore destro, riduzione  $\geq 10\%$  del test del cammino o riduzione  $\geq 5\%$  del test del cammino in associazione ad un aumento  $\geq 2$  dell'indice di Borg), variazione dal basale a 6 mesi di WHO FC, indice per la dispnea di Borg, resistenza polmonare totale, pressione polmonare media, indice cardiaco e saturazione di ossigeno venoso.

L'analisi post-hoc comprendeva la valutazione della frequenza di elementi soggettivi di peggioramento clinico. Ventidue pazienti hanno interrotto precocemente il trattamento; nel gruppo trattato con bosentan gli eventi avversi sono stati la causa più frequente di interruzione (soprattutto alterazione della funzionalità epatica [6 pazienti]). Il peggioramento dell'ipertensione polmonare è stato il motivo più frequente di interruzione nel gruppo placebo (6 pazienti). A 20 settimane, 84 (90%) pazienti del gruppo bosentan erano ancora in trattamento ed 80 (86%) lo erano a 24 settimane.

A 6 mesi, la resistenza vascolare polmonare media era 83,2% (IC 95% 73,8-93,7) rispetto al basale nel gruppo trattato e 107,5% (97,6-118,4) nel gruppo placebo (effetto del trattamento -22,6%, IC 95% da -33,5 a -10,0;  $p < 0,0001$ ).

L'analisi primaria per il test del cammino a 6 minuti ha coinvolto 177 pazienti (86 nel gruppo bosentan e 91 nel gruppo placebo). La distanza media percorsa è aumentata nel gruppo trattato (11,2 m, IC 95% da -4,6 a 27,0) ed è diminuita nel gruppo placebo (-7,9 m, da -24,3 a 8,5), ma i risultati non sono stati statisticamente significativi a 6 mesi (media 19,1 m, IC 95% da -3,6 a 41,8;  $p = 0,0758$ , a favore del bosentan).

Il peggioramento clinico è stato procrastinato dal trattamento con bosentan (hazard ratio 0,227; IC 95% 0,065-0,798; p=0,0114). I 14 pazienti che sono sopravvissuti al primo episodio di peggioramento hanno avuto uno o più dei seguenti segni di deterioramento: interruzione prematura del trial, ricovero conseguente, peggioramento emodinamico o peggioramento della capacità di esercizio o funzionale alla fine dello studio.

Il trattamento con bosentan è stato associato ad una più bassa incidenza di peggioramento funzionale rispetto al placebo (3 [3,4%] pazienti nel gruppo bosentan vs 12 [13,2%] nel gruppo placebo, p=0,0285). Tra i trattati, 65 (70%) pazienti hanno avuto almeno un evento avverso rispetto ai 60 (65%) randomizzati a placebo. Complessivamente, il numero di eventi avversi è stato simile tra i 2 bracci durante i 6 mesi di studio. Gli eventi più segnalati nel gruppo trattato sono stati rinofaringite ed alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento delle transaminasi  $\geq 3$  il limite superiore della norma in 12 pazienti del gruppo bosentan rispetto a 2 del gruppo placebo), mentre l'incidenza di edema era simile tra i 2 gruppi. Nel periodo di studio si sono verificati 2 decessi, uno per gruppo (probabilmente per le conseguenze di una sottostante sindrome antifosfolipidi nel paziente trattato con bosentan e per emorragia spinale spontanea nel paziente randomizzato a placebo; entrambi i pazienti erano affetti da lupus eritematoso sistemico). Sono stati segnalati 2 casi di sincope nel gruppo trattato con bosentan ed 1 scompenso ventricolare destro nel gruppo randomizzato a placebo.

La prevenzione del deterioramento clinico può essere considerato un importante risultato del trattamento, soprattutto nei pazienti con ipertensione polmonare moderatamente sintomatica, come quelli arruolati nello studio EARLY.

I risultati di questo studio suggeriscono che il peggioramento clinico potrebbe essere un end point primario da considerare nei prossimi trial sull'ipertensione polmonare, soprattutto in pazienti moderatamente sintomatici.

Il principale limite di questo studio consiste nella brevità della fase in doppio cieco, non sufficiente a rilevare la differenza tra bosentan e placebo per alcuni end point, a causa della minore gravità della patologia al basale. Sarebbe quindi opportuno prevedere un periodo di follow-up più lungo. Inoltre, questo studio non ha permesso l'analisi per sottogruppi (ad esempio la valutazione dell'effetto esercitato dalla causa dell'ipertensione polmonare) ed anche questo limite deve essere tenuto in considerazione nel disegno dei prossimi trial.

**Finanziamento:** lo studio è stato finanziato da Actelion Pharmaceuticals Ltd.

**Parole chiave:** ipertensione polmonare, bosentan, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Galiè N et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.

### **Effetto della terapia corticosteroidea a lungo termine sulla densità minerale ossea nei bambini: valutazione prospettica longitudinale nello studio CAMP (*Childhood Asthma Management Program*)**

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

È noto che negli adulti i farmaci corticosteroidi orali (OCSs) possono ridurre la densità minerale ossea (BMD) con conseguente osteoporosi e aumento del rischio di fratture (*Lane NE, Lukert B. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998; 27: 465-83. Walsh LJ et al. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 691-95*), ma i dati riguardanti questo effetto nei bambini rimangono ancora inconsistenti;

lo stesso dicasi per i cortisonici inalatori (ICSs), il cui effetto osteoporotico è ancora incerto sia nei bambini che negli adulti.

Il *Childhood Asthma Management Program* (CAMP), RCT in doppio cieco versus placebo, aveva confrontato budesonide 200 µg/2 volte/die o nedocromil 4 mg/2 volte/die con placebo, in 1041 bambini tra i 5 e i 12 anni con asma di grado medio-moderato per un periodo di 4-6 anni e per un follow-up post-trial di altri 4 anni.

In questo articolo, l'analisi si colloca nel periodo di follow-up dello studio, con l'obiettivo di valutare l'effetto di OCSs e di ICSs nei confronti dell'accrescimento minerale osseo nei bambini affetti da asma.

Dei 1041 pazienti arruolati nello studio CAMP, 941 hanno proseguito la fase di follow-up; nella presente analisi sono stati inclusi soggetti di cui si erano effettuate almeno due determinazioni (una al basale e una al follow-up) della BMD lombare tramite un esame radiografico (DEXA).

In questa fase i pazienti hanno assunto prednisone (OCS) o budesonide (ICS) a dosaggi e per periodi di tempo variabili in base alla loro condizione asmatica. La BMD è stata valutata al basale e all'inizio del follow up e rivalutata altre 2 volte, rispettivamente a 7 e a 9 anni dalla randomizzazione e i casi di fratture sono stati raccolti prospetticamente.

I risultati a cui si è giunti sono i seguenti:

- La maggior parte dei bambini (85% dei maschi e 75% delle femmine) all'inizio dello studio si collocava al primo stadio di Tanner, e durante il follow-up la maggioranza di essi è passata attraverso gli stadi 2 e 4, corrispondenti al periodo di picco dell'accrescimento minerale osseo.
- Un'analisi di regressione logistica ha esaminato l'influenza di alcune variabili, quali l'età, il sesso, lo stadio di Tanner e l'etnia, sulla BMD, dimostrando una BMD significativamente maggiore dei bambini di etnia negroide (0.81 g/cm<sup>2</sup>) rispetto agli ispanici (0.80 g/cm<sup>2</sup>) e ai bianchi (0.79 g/cm<sup>2</sup>).
- L'analisi intention to treat ha dimostrato l'assenza di effetti sull'accrescimento minerale osseo da parte della terapia effettuata nella prima fase dello studio CAMP (budesonide o nedocromil) e da parte del fumo, attivo o passivo.
- L'effetto sia di OCSs che di ICSs sull'accrescimento minerale osseo è risultato essere sesso-specifico: un impiego di OCS  $\geq 5$  spruzzi è stato associato ad una riduzione dell'accrescimento minerale osseo nei maschi ( $p=0,0009$ ), ma non nelle femmine ( $p=0,29$ ); inoltre, l'effetto era dose-dipendente ( $p=0,0002$ ).

Per quanto riguarda l'effetto degli ICSs, i maschi, al contrario delle femmine, hanno presentato una significativa riduzione dell'accrescimento minerale osseo, che però non sembrava essere dose-dipendente.

Facendo riferimento alla definizione di osteopenia della World Health Organization (BMD tra 1 e 2,5 SDs), 80 maschi (15%) e 77 femmine (22%) sono risultati affetti da osteopenia e solo 4 (2 maschi e 2 femmine) da osteoporosi; solo il dosaggio cumulativo di OCSs nei maschi presentava un rischio dose-dipendente per lo sviluppo di osteopenia.

- Si sono verificati 27 casi di fratture nelle femmine e 40 nei maschi, ma non è stata dimostrata alcuna associazione tra la terapia con OCSs o ICSs e il tempo della prima frattura in entrambi i sessi.

Gli autori, alla luce dei risultati ottenuti, giungono a due importanti conclusioni: esiste un significativo effetto dose-dipendente degli OCSs nei confronti dell'accrescimento minerale osseo, tale per cui il rischio di osteopenia risulta aumentato, sottolineando che l'effetto è presente nei maschi ma non nelle femmine.

Anche gli ICSs si associano ad una riduzione dell'accrescimento minerale osseo solo nei maschi, anche se più moderato rispetto agli OCSs, ma a differenza di questi ultimi tale effetto non è associato ad un aumento del rischio di osteopenia.

Gli autori concludono, quindi, che nei confronti dell'accrescimento osseo in bambini affetti da asma, la terapia a lungo termine con ICSs può essere considerata più sicura rispetto ad una terapia con OCSs somministrati per cicli brevi ma frequenti.

L'analisi, esaminando l'effetto della terapia corticosteroidica orale e inalatoria nei confronti dell'accrescimento minerale osseo in bambini affetti da asma e inizialmente arruolati nello studio CAMP, RCT in doppio cieco versus placebo, ha dimostrato una sicurezza maggiore dei farmaci corticosteroidici somministrati per via inalatoria, anche per lunghi periodi.

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

**Parole chiave:** asma, bambini, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Kelly HW et al. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics* 2008; 122: e53-61.

### Rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore associato alla terapia con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e venlafaxina

A cura del Dott. Gianluca Trifirò

Negli ultimi anni, sono emerse nuove evidenze sul rischio di gravi emorragie in associazione all'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Tale evento avverso sarebbe conseguenza della inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dagli SSRI tramite deplezione della serotonina all'interno delle piastrine (*de Abajo FJ et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 304-10). Nel 1999, gli autori di questo stesso articolo avevano già dimostrato che gli SSRI possono aumentare il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore (*de Abajo FJ et al. BMJ* 1999; 319: 1106-109), come confermato in successive analisi che hanno utilizzato differenti popolazioni e disegni di studio. Tuttavia, sull'argomento rimangono ancora pareri discordanti (*vedi SIF-Farmaci in evidenza n.7 del 01.02.2008 e n. 8 del 15.02.2008*). L'ampio utilizzo di questa classe di farmaci richiede ulteriori analisi volte a fornire stime di rischio più accurate, identificare altri fattori che potrebbero ulteriormente aumentare tale rischio ed, in particolare, determinare se il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore possa essere ridotto grazie all'utilizzo di farmaci inibitori della secrezione acida. Inoltre, riveste notevole importanza anche valutare l'associazione tra tale rischio e l'uso di venlafaxina, un nuovo antidepressivo simile agli SSRI che è stato associato ad un aumento del rischio di sanguinamento in alcuni case report individuali. Il presente studio è stato condotto con l'obiettivo di chiarire questi aspetti.

Lo studio è parte di una ricerca più vasta finalizzata ad analizzare il rischio di emorragia gastrointestinale associato a diversi farmaci, in particolare ai FANS. La fonte dati è stata la banca dati di medicina generale Inglese THIN (The Health Improvement Network).

Nel periodo Gennaio 2000-Dicembre 2005, è stato condotto uno studio caso-controllo annidato in una coorte di soggetti con età compresa tra 40 e 84 anni e presenti nella banca dati da almeno un anno rispetto alla prima prescrizione di farmaco registrata nella banca dati stessa. Sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti che erano affetti da epatopatia, storia clinica di tumore, coagulopatia, sindrome di Mallory-Weiss, varici esofagee o patologie alcol-correlate all'ingresso nella coorte. Tutti i soggetti inclusi nello studio hanno avuto un follow-up dalla data di ingresso fino alla prima data di uno dei seguenti end point: 85 anni di età, occorrenza del sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore o di uno qualunque dei criteri di esclusione, decesso o fine dello studio.

Un'ampia ricerca nella banca dati ha portato ad una prima identificazione di 5.869 casi “potenziali” di emorragia del tratto gastrointestinale superiore. Tra di essi, sono stati definiti casi tutti quei soggetti che non presentavano alcun criterio di esclusione nei 2 mesi successivi alla data di identificazione del caso potenziale e che non erano stati dimessi dall'ospedale nel mese precedente, nei quali il sito specifico del sanguinamento o della perforazione era lo stomaco o il duodeno ed in cui la diagnosi clinica della lesione sottostante era erosione, ulcera peptica o infiammazione della mucosa gastrica o duodenale.

In totale, alla fine, sono stati identificati 1.561 casi di cui il 97% è stato validato tramite questionario inviato al medico di medicina generale. I casi sono stati *matchati* per randomizzazione a 10.000 controlli per età, sesso, anno di calendario dell'anno indice.

La data indice dei casi era la data dei primi sintomi correlati all'evento in studio mentre quella dei controlli era assegnata per selezione randomizzata.

Riguardo all'esposizione ai farmaci, ogni soggetto dello studio è stato classificato come utilizzatore corrente, utilizzatore pregresso e non utilizzatore di antidepressivi, se tali farmaci erano rispettivamente utilizzati alla data indice o venivano sospesi nei 30 giorni precedenti, venivano sospesi prima dei 30 giorni precedenti alla data indice o non erano mai stati prescritti prima della data indice.

Gli antidepressivi sono stati suddivisi in 4 gruppi sulla base della loro azione inibitrice sul meccanismo del reuptake della serotonina: a) Inibitori selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI); b) Inibitori selettivi della Ricaptazione della Serotonina e della Noradrenalina (SNRI); c) antidepressivi triciclici con azione predominante sulla ricaptazione della noradrenalina ed altri antidepressivi senza alcun effetto di rilievo sulla ricaptazione della serotonina; d) antidepressivi triciclici con effetto inibitorio sulla ricaptazione della serotonina.

Non è stata considerata una classificazione sulla base della affinità per il trasportatore della serotonina poichè, secondo gli autori, una maggiore affinità non si tradurrebbe necessariamente in un maggiore effetto biologico, soprattutto in virtù delle potenziali differenze nel dosaggio utilizzato tra i vari antidepressivi in studio.

Negli utilizzatori correnti è stato studiato anche l'effetto della dose e della durata d'uso degli antidepressivi sul rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore.

Per calcolare il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore sono state condotte regressioni logistiche non condizionali in cui i non utilizzatori sono stati considerati come categoria di riferimento rispetto agli utilizzatori correnti. Tutte le stime di rischio sono state aggiustate per una serie di variabili, identificate come potenziali fattori di confondimento (es. fumo di sigaretta, uso di alcol, disturbi gastrointestinali ed uso concomitante di altri farmaci potenzialmente associati ad un incremento del rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore). L'uso concomitante di farmaci inibitori della secrezione acida (inibitori di pompa protonica e anti-H2) è stato testato come potenziale modificatore di effetto, stratificando le stime di rischio per questo fattore.

Nell'analisi finale sono stati inclusi 1.321 casi con emorragia del tratto gastrointestinale superiore che sono stati *matchati* a 10.000 controlli. Rispetto ai controlli, una proporzione maggiore di casi era fumatrice o assuntrice di alcol, era affetta da pregressi disturbi gastrointestinali ed assumeva, al momento dell'occorrenza dell'evento in studio, farmaci inibitori della secrezione acida, FANS, antiaggreganti piastrinici, corticosteroidi per via sistemica ed anticoagulanti orali.

Riguardo l'uso di antidepressivi, la percentuale di utilizzatori correnti di SSRI (5,3% vs 3,0%) e SNRI (1,1% vs 0,3%) era significativamente più alta nei casi rispetto ai controlli. Rispetto alla categoria di riferimento dei non utilizzatori di antidepressivi, è stato calcolato un OR aggiustato pari a 1,6 (95% CI 1,2-2,1) per gli SSRI ed a 2,9 (95% CI 1,5-5,6) per gli SNRI.

Per quanto concerne i singoli antidepressivi per cui era possibile una stima di rischio, venlafaxina (OR 2,9; 95% CI 1,5-5,7) e sertralina (OR 2,3; IC 95% 1,0-5,1) riportavano il rischio più alto, seguiti da citalopram o escitalopram (OR: 2,0; IC 95%: 1,2-3,2).

Non è stato identificato alcun effetto dose risposta né alcun specifico cut-off nella durata d'uso di antidepressivi associato ad un rischio più alto, sebbene l'effetto sul rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore sembrava più consistente in corrispondenza di un impiego degli antidepressivi superiore ai 3 mesi.

Nei pazienti in trattamento con SSRI, l'uso concomitante sia di FANS (OR 4,8; 95% CI 2,8-8,3) che di corticosteroidi per via sistemica (OR 4,0; 95% CI 1,3-12,3) era associato ad un rischio superiore a quello risultante dalla somma dei due effetti indipendenti.

Riguardo i farmaci inibitori della secrezione acida, la loro prevalenza d'uso era l'11,2% nei controlli e il 19,5% nei casi, suggerendo così un importante effetto di confondimento, dovuto all'indicazione, rispetto ai non utilizzatori di tali farmaci. Il rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore associato all'uso di SSRI/SNRI era più basso nei pazienti che assumevano in maniera concomitante anche gastroprotettori (OR 1,4 95% CI 0,8-2,3), rispetto a chi invece non aveva mai assunto o aveva assunto in passato tali farmaci (OR 2,0; 95% CI 1,5-2,8).

L'uso corrente di farmaci inibitori della secrezione acida riduceva sostanzialmente l'effetto combinato di SSRI/SNRI e FANS: OR 9,1 (95% CI 4,8-17,3) nei non utilizzatori verso OR 1,1 (95% CI 0,3-3,4) negli utilizzatori correnti.

Assumendo che nella popolazione generale vi sia un rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore pari a 0,5 per 1.000 anni-persona ed in virtù di un OR di 2,0 associato all'uso concomitante di SSRI/SNRI e farmaci inibitori della secrezione gastrica, rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi, 2.000 pazienti dovrebbero essere trattati per un anno con SSRI/SNRI al fine di potere attribuire all'uso di tali farmaci un caso di emorragia del tratto gastrointestinale superiore. Con l'uso concomitante di FANS, basterebbe trattarne 250 per 1 anno per avere un caso attribuibile all'uso concomitante di FANS e SSRI/SNRI.

Gli autori escludono la possibilità che in questo studio siano presenti i bias che comunemente possono distorcere le stime di rischio negli studi caso-controllo. Inoltre, sottolineano come siano altamente improbabili errori sistematici nell'accertamento dei casi così come dell'esposizione, in virtù di un'attenta revisione e validazione dei dati disponibili nella banca dati.

Gli antidepressivi che inibiscono in maniera rilevante il meccanismo di reuptake della serotonina aumentano il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore. Tale rischio può essere ulteriormente aumentato dall'uso concomitante di altri farmaci gastrolesivi, in particolare di FANS. Dall'altro lato, lo studio evidenzia che l'uso di farmaci inibitori della secrezione acida possa limitare il rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore.

**Parole chiave:** SSRI/SNRI, sanguinamento gastrointestinale, studio caso-controllo.

#### **Riferimento bibliografico**

de Abajo FJ, García-Rodríguez LA.. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 795-803.

### **La memantina può indurre bradicardia? Uno studio condotto sul database francese di Farmacovigilanza**

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Il morbo di Alzheimer (MA) rappresenta la forma di demenza più comune, responsabile del 50-60% di tutti i casi (Blennow K et al. Lancet 2006; 368: 387-403). Attualmente sono disponibili due principali classi farmacologiche per il trattamento della malattia di Alzheimer: gli inibitori della colinesterasi (ChEI) e gli inibitori del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA).

La memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA approvato per il trattamento del MA di grado moderato-severo. Le reazioni avverse comuni (ADR) associate all'uso di memantina includono costipazione, vertigini, mal di testa e sonnolenza. Tranne l'aumento della pressione arteriosa, non sono note ADR cardiovascolari correlate al suo impiego.

In seguito alla rilevazione di due casi di decesso a poco tempo dall'introduzione della memantina nel database del Centro Regionale di Farmacovigilanza di Tolosa, sono state analizzate le segnalazioni di ADR cardiovascolari associate al farmaco presenti nel database di francese Farmacovigilanza (FPVD).

Sono state esaminate tutte le segnalazioni di ADR cardiovascolari, relative a memantina, presenti nel FPVD tra Luglio 2003 (quando la memantina è stata immessa in commercio in Francia) e il 1° Maggio 2007. Sono state ricercate tutte le ADR da memantina, registrate in base alla seguente terminologia: “sistema cardiovascolare generale”, “pericardio, miocardio, endocardio e valvole”, “numero di battiti e ritmo cardiaco”, “malessere”, “vertigini”, “caduta”, “svenimento”, “morte improvvisa”.

Tutti i casi sono stati valutati dai dati computerizzati e verificati da due medici al fine di escludere le osservazioni caratterizzate da un'origine cardiaca poco chiara. Per ciascun caso sono state selezionate le caratteristiche del paziente (età, sesso e patologie concomitanti) e dell'ADR (natura, gravità, tempo di latenza, evoluzione, imputabilità).

Per valutare l'imputabilità intrinseca o caso-correlata è stato usato il metodo francese per la stima dell'imputabilità che tiene conto di dati cronologici (classificati da C<sub>0</sub> a C<sub>3</sub>) e semiologici (classificati da S<sub>1</sub> a S<sub>3</sub>).

Fino al 1° Maggio 2007, la Rete Nazionale Francese di Farmacovigilanza conteneva 52 segnalazioni di ADR cardiovascolari associate all'uso di memantina. Dal totale delle segnalazioni sono stati esclusi 16 casi di cui non era stata chiaramente valutata l'origine cardiaca.

Le 36 osservazioni rimanenti consistevano in 18 segnalazioni di varie ADR cardiovascolari (6 casi di ipotensione ortostatica con caduta, 4 di alterazioni dell'elettrocardiogramma esclusa bradicardia, 2 di svenimento, 2 di malessere con ipotensione arteriosa, 1 di ipotensione arteriosa con insufficienza renale acuta, 1 di insufficienza cardiaca fatale, 2 di morte improvvisa) e 18 di bradicardia, definita come ritmo cardiaco inferiore ai 60 battiti/minuto (12 segnalazioni di bradicardia isolata e 6 di bradicardia associata ad altre ADR, di cui 1 a blocco atrio-ventricolare e malessere, 1 a confusione mentale e ipotensione arteriosa, 2 a sincope, 1 a malessere e 1 a caduta).

L'età media dei pazienti era 79 anni (range: 58-97), il periodo mediano che intercorreva tra la prima somministrazione di memantina e l'insorgenza dell'ADR era 6 mesi. In 12 segnalazioni la memantina era il principale o il solo farmaco sospetto. Due pazienti (donne) sono andate incontro a morte improvvisa.

Nei 18 casi di bradicardia, è stato riportato un valore medio di battiti cardiaci pari a 42 al minuto (range 30-52). In 11 segnalazioni la bradicardia si è manifestata in presenza di memantina e di altri farmaci sospetti (tra cui ChEI), mentre in 7 casi la memantina era l'unico farmaco sospetto.

Solo in una di queste segnalazioni la memantina era associata a donepezil, per il quale è noto l'effetto bradicardizzante, ma anche ad amlodipina che causa tachicardia. Questi due farmaci erano impiegati già da diversi anni mentre la memantina rappresentava l'ultimo farmaco introdotto 7 settimane prima che si manifestasse la bradicardia.

In 6 di queste 7 segnalazioni la bradicardia si è risolta dopo la sospensione della terapia con memantina; è stato inoltre registrato un rechallenge positivo.

Queste osservazioni hanno suggerito che la memantina stessa potrebbe indurre bradicardia. Inoltre, l'associazione di memantina con un ChEI non è stata valutata prima della sua immissione in commercio e si basa su un unico trial con donepezil che mostra un lieve beneficio dell'associazione nel MA di grado moderato-severo.

Nello studio descritto, l'esame elettrocardiografico era disponibile in 10 dei 18 casi di bradicardia. Nei dati computerizzati e nella maggior parte dei casi di bradicardia non era presente alcuna segnalazione di prolungamento del tratto QT; il ritmo cardiaco è stato definito sinusale.

Pertanto, nonostante gli inconvenienti metodologici (soprattutto la sotto-segnalazione) e il disegno descrittivo, questo studio ha evidenziato il ruolo della memantina come possibile causa di ADR cardiovascolari, soprattutto bradicardia ed ha, inoltre, confermato che il sistema di segnalazione spontanea costituisce un utile strumento per la rilevazione di nuove ADR.

Le proprietà cardiovascolari della memantina sembrano essere complesse e poco chiare, soprattutto perchè le azioni dei recettori NMDA periferici non sono note.

Questi dati di farmacovigilanza suggeriscono che la memantina potrebbe incrementare il rischio di bradicardia quando usata in associazione ad inibitori delle colinesterasi e anche in monoterapia. Attualmente il termine bradicardia non è inserito nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto europeo (e francese) della memantina.

**Parole chiave:** ADR, bradicardia, memantina.

#### Riferimento bibliografico

Gallini A et al. Does Memantine induce bradycardia? A study in the French Pharmacovigilance Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; DOI: 10.1002/pds.1620.

### **Responsività dei sintomi clinici agli antipsicotici atipici nella malattia di Alzheimer: outcome di fase 1 dal trial CATIE-AD (*Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease*)**

A cura delle Dott.sse Laura Franceschini e Sandra Sigala

Sintomi psichiatrici e comportamentali sono comuni nei pazienti con malattia di Alzheimer e contribuiscono in modo sostanziale alla loro morbilità. I farmaci comunemente utilizzati quali gli inibitori delle colinesterasi e la memantina, possono avere effetti benefici sui sintomi non cognitivi, ma non sono utili nei pazienti con disturbi comportamentali in fase attiva.

Il progetto *Clinical Antipsychotic trials of Intervention effectiveness – Alzheimer's Disease* (CATIE-AD) del National Institute of Mental Health (NIMH), a differenza di molti altri studi condotti in passato, ha incluso pazienti non ricoverati in ospedale e sottoposti agli usuali protocolli terapeutici presso la propria residenza e ha valutato l'efficacia della terapia per un periodo di 9 mesi.

Si tratta di uno studio randomizzato in cieco nel quale sono stati arruolati 421 pazienti, trattati con olanzapina, quetiapina, risperidone o placebo secondo un rapporto di 2:2:2:3. Durante i 9 mesi, era consentito, a discrezione del medico, modificare il dosaggio. Dopo le prime 2 settimane, inoltre, il medico poteva interrompere il trattamento assegnato (fase 1) per mancanza di efficacia, effetti collaterali o altre ragioni. A questo punto la fase 1 terminava e il paziente entrava nella fase 2, nella quale veniva randomizzato in cieco, al trattamento con un altro farmaco o a citalopram. Era anche possibile scegliere di proseguire il trattamento in aperto.

I criteri di inclusione sono stati: diagnosi di demenza di tipo Alzheimer secondo i criteri del DSM-IV o di probabile demenza di Alzheimer secondo i criteri del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; i pazienti dovevano risiedere al proprio domicilio o in strutture residenziali assistite, essere deambulanti, il loro *caregiver* doveva essere istruito sulla malattia e sul trial; il punteggio del MMSE(\*) [Mini-Mental State Examination] doveva essere compreso tra 5 e 26 e i sintomi quali

allucinazioni, agitazione, aggressività, disorganizzazione concettuale dovevano essere presenti quasi tutti i giorni della settimana precedente o in maniera intermittente nelle ultime 4 settimane.

I sintomi psichiatrico-comportamentali dovevano essere di gravità almeno moderata sulla base della Brief Psychiatric Rating Scale (\*); quelli psichiatrici, valutati con la scala Neuropsychiatric Inventory (\*) di gravità moderata o più severi e con una frequenza almeno settimanale. Sono stati esclusi pazienti in trattamento con antidepressivi o con anticonvulsivanti.

I farmaci potevano essere utilizzati a due diversi dosaggi: olanzapina (2,5-5 mg), quetiapina (25-50 mg), risperidone (0,5-1 mg). Era possibile utilizzare benzodiazepine o aloperidolo al bisogno.

Le valutazioni dei pazienti sono state eseguite al reclutamento e dopo 2, 4, 8, 12, 24 e 36 settimane di trattamento con l'ausilio di numerosi test neurocomportamentali, sia per i sintomi psichiatrici e comportamentali che per la valutazione delle funzioni cognitive, delle abilità funzionali, della qualità della vita e della necessità di cure (\*).

I primi parametri considerati sono stati la differenza dei punteggi all'ultima misurazione della fase 1 tra il gruppo trattato con antipsicotici rispetto a quello con placebo; successivamente sono stati confrontati i risultati ottenuti con i diversi farmaci.

L'età media dei pazienti era 77,9 anni (44% maschi, 56% femmine). Complessivamente il 77-85% dei pazienti è uscito dalla fase 1 prima delle 36 settimane previste dal protocollo e la durata media della fase 1 è stata di 7,1 settimane, senza differenze significative nei diversi gruppi.

I dosaggi medi prescritti al termine del trattamento erano: olanzapina 5,5 mg/die, quetiapina 56,5 mg/die, risperidone 1 mg/die. Farmaci d'emergenza sono stati somministrati raramente e senza significative differenze nei diversi gruppi.

Sono state valutate le variazioni nei punteggi delle diverse scale di valutazione dalla visita iniziale all'ultima della fase 1.

Per quanto riguarda i sintomi globali i risultati sono i seguenti:

**Neuropsychiatric Inventory Scale:** i pazienti trattati con olanzapina o risperidone mostravano un miglioramento superiore rispetto al gruppo placebo.

**Clinical Global Impression of Change:** i pazienti trattati con risperidone avevano avuto un miglioramento clinico maggiore rispetto al gruppo placebo.

**Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS):** non sono emersi miglioramenti nei parametri valutati nei pazienti trattati con antipsicotici rispetto al gruppo placebo. In particolare i trattati :

- con olanzapina o risperidone hanno mostrato miglioramento nei disturbi paranoide alla fine della fase 1 rispetto al placebo

- con risperidone mostravano un miglioramento maggiore dei sintomi psicotici alla fine della fase 1 rispetto al gruppo placebo

- con olanzapina hanno avuto un peggioramento dei sintomi di isolamento rispetto al placebo

Non sono state riscontrate differenze nei punteggi tra i pazienti trattati con antipsicotici e il gruppo placebo per quanto riguarda i disturbi cognitivi e nemmeno per i punteggi della **Cornell Scale for Depression in Dementia**.

I pazienti che hanno continuato la fase 1 fino alla dodicesima settimana sono poi stati sottoposti a valutazione secondo la **Clinical Global Impression of Change**, una valutazione globale delle variazioni cliniche dei sintomi cognitivi, comportamentali e funzionali. La distribuzione dei punteggi ottenuti non differiva sostanzialmente tra i gruppi (pazienti migliorati o molto migliorati: 45%, 52%, 61% e 40% nei gruppi trattati con olanzapina, quetiapina, risperidone e placebo). Nei pazienti trattati con antipsicotici non sono state osservate variazioni sostanziali rispetto al gruppo placebo per quanto riguarda la necessità di cure, l'assessment cognitivo, la qualità di vita. Per quanto riguarda l'**Activity of Daily Living Scale**, i pazienti in terapia con olanzapina mostravano punteggi peggiori rispetto al gruppo placebo.

All'ultima visita della fase 1 non c'erano differenze significative nei gruppi trattati con i diversi antipsicotici per quanto riguardava i sintomi di isolamento e DI depressione ( $p=0.04$ ). Confrontando

i vari gruppi fra loro, emergeva un peggioramento dei sintomi nei trattati con olanzapina rispetto ai trattati con quetiapina ( $p=0.009$ ).

I dati ricavati alle settimane 2, 4, 8 e 12 mostravano solo due differenze significative: 1) all'ottava settimana c'era un miglioramento complessivo nel gruppo trattato con antipsicotici ( $p=0.02$ ) ma il gruppo olanzapina mostrava un peggioramento dei sintomi rispetto alla quetiapina ( $p=0.01$ ) e al gruppo risperidone ( $p=0.02$ ); 2) alla dodicesima settimana è stato rilevato un effetto positivo sulla valutazione delle attività quotidiane di base nel gruppo trattato farmacologicamente ( $p=0.02$ ) ma i pazienti che assumevano olanzapina hanno avuto un peggioramento rispetto ai trattati con quetiapina ( $p=0.02$ ) e risperidone ( $p=0.02$ ).

In questo studio, diversi parametri clinici indicano che i pazienti con malattia di Alzheimer traevano beneficio dalla terapia con antipsicotici, ma il miglioramento dei sintomi, laddove presente, pur essendo statisticamente significativo, era comunque lieve. Non sono emerse differenze significative nel punteggio della BPRS nei diversi gruppi terapeutici all'ultima visita, anche se nel gruppo trattato con risperidone il miglioramento rispetto al placebo era maggiore.

Inoltre, gli effetti positivi degli antipsicotici sui sintomi della malattia non si traducevano in un miglioramento della qualità di vita: infatti non è stato osservato alcun incremento dei punteggi ottenuti alla dodicesima settimana con le scale di valutazione riguardanti l'autonomia funzionale, le attività quotidiane di base o la necessità di cure. Questo potrebbe essere dovuto alla grande variabilità individuale della progressione di malattia, all'intervento esterno dei caregiver, a fattori ambientali, così come agli effetti collaterali di alcuni farmaci.

I limiti di questo lavoro, denunciati dagli autori stessi, sono da attribuire soprattutto al disegno dello studio: i risultati di queste analisi, che non scaturiscono da un "efficacy trial" convenzionale vanno interpretati con attenzione. I dati analizzati comprendono numerose misurazioni diverse, confrontate fra loro, senza aggiustamenti delle analisi statistiche. Un altro aspetto da considerare nella valutazione dei dati finali è la stretta dipendenza della fase 1 dalle decisioni dei singoli sperimentatori in base al loro giudizio soggettivo.

In conclusione, considerando i risultati positivi ottenuti nei gruppi trattati con antipsicotici, ma anche la mancanza di un miglioramento della qualità di vita nello stesso gruppo di pazienti, si deve riflettere sulla reale efficacia di questi farmaci. Sono pertanto necessari ulteriori studi per stabilire quanto questi risultati siano inficiati da variabili non esaminate in questo lavoro e per valutare l'effettivo rapporto rischio/beneficio dei farmaci antipsicotici in questi pazienti.

L'editoriale di accompagnamento si trova in accordo con gli autori nell'analisi dei limiti dello studio. Richiama inoltre alcuni dati simili già presenti in letteratura riguardo al mancato miglioramento della qualità di vita dei pazienti con Alzheimer in terapia con antipsicotici.

Sottolinea, poi l'estrema importanza dell'impegno di diversi specialisti nel cercare possibili approcci multidisciplinari a questa patologia così complessa con implicazioni economiche, sociali ed emotive per il paziente e per tutte le persone che lo circondano; anche in considerazione del fatto che ad oggi non si dispone di alternative terapeutiche maggiormente valide.

**(\*) Neuropsychiatric Inventory:** misura la frequenza e la severità di 12 sintomi psichiatrici sulla base dell'intervista al caregiver.

**Brief Psychiatric Scale:** misura la gravità di 18 sintomi comportamentali e psichiatrici raccolti in parte dal colloquio con il paziente e in parte dai dati aggiunti dal caregiver.

**Cornell Scale for Depression in Dementia:** scala in 19 punti che misura disturbi dell'umore, disturbi depressivi e segni neurovegetativi in pazienti con demenza.

**Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change:** misura globale delle modificazioni cliniche dei sintomi funzionali, comportamentali e cognitivi in base all'opinione del medico.

**Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale:** scala basata su prove di memoria, linguaggio, capacità viso-costruttive e procedure di ideazione.

**Mini-Mental State Examination:** test con 30 domande, che misura l'abilità cognitiva globale

**Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale:** scala con 23 punti che misura le capacità funzionali di base (mangiare, lavarsi, vestirsi) e strumentali (utilizzo del telefono). Le risposte sono date dal caregiver.

**Dependence Scale:** scala con 13 punti che misura il grado di assistenza necessaria

**Caregiver Activity Survey:** misura il tempo impiegato dal caregiver per provvedere alle necessità del paziente

**Alzheimer's Disease Related Quality of Life:** i 47 punti di questa scala misurano il grado di interazione sociale, l'umore, la coscienza di sé.

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

**Parole chiave:** antipsicotici atipici, Alzheimer, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Sultzer DL et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: Phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 844-54.

Schultz SK. Atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: effectiveness vs expectations. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 787-89.

### **Incidenza di demenza e abbassamento della pressione arteriosa nel *Hypertension in the Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG)*: un trial in doppio cieco contro placebo**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Studi epidemiologici hanno mostrato una relazione positiva tra ipertensione e rischio di demenza. I trial controllati, nei quali sono stati valutati gli effetti di terapie antipertensive sulla funzione cognitiva, hanno prodotto risultati contrastanti e le metanalisi non hanno fornito chiare evidenze che i trattamenti antipertensivi riducono l'incidenza di demenza.

HYVET è stato progettato per valutare rischi e benefici relativi del trattamento antipertensivo in individui con età  $\geq 80$  anni; HYVET-COG è una parte di HYVET il cui scopo è stato valutare se il trattamento antipertensivo possa ridurre l'incidenza di demenza, di demenza di origine vascolare (*Vascular Dementia*: VaD) e di malattia di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*: AD).

Tra febbraio 2001 e ottobre 2007, in Europa, Cina, Tunisia, Asia sud-orientale e Australia, sono stati valutati 4761 pazienti, sia afferenti a centri ospedalieri che in cura da parte di medici di medicina generale. Criteri d'inclusione sono stati: età  $\geq 80$  anni; pressione arteriosa sistolica (PAS) media in posizione seduta 160-200 mmHg, PAS media in posizione eretta  $\geq 140$  mmHg e pressione arteriosa diastolica (PAD) media in posizione seduta  $< 110$  mmHg. Sono stati esclusi i pazienti che richiedevano assistenza infermieristica, con una condizione che poteva limitare gravemente la loro aspettativa di vita o con una diagnosi clinica di demenza. Sono stati arruolati 3336 pazienti, randomizzati a ricevere indapamide a lento rilascio 1,5 mg/die, con l'opzione di aggiunta di perindopril 2-4 mg (n=1687) o placebo (n=1649). Gli obiettivi pressori sono stati: PAS 150 mmHg e PAD 80 mmHg.

Durante il periodo di *run-in* tutti i pazienti sono stati sottoposti a misurazione sia della pressione arteriosa che della funzione cognitiva (*MiniMental State Examination*; MMSE); il MMSE è stato ripetuto annualmente. Tutti i partecipanti che durante lo studio hanno avuto una riduzione del punteggio MMSE a  $< 24$  punti, o con una riduzione  $> 3$  punti in 1 anno, sono stati considerati per ulteriori valutazioni. I pazienti con possibile demenza incidente sono stati valutati in accordo al DMS-IV, in base alla TAC cerebrale e al *Modified Hachinski Ischaemic Score*. Quando non è stato possibile eseguire la TAC, come criterio diagnostico è stato utilizzato il *Full Hachinski Ischaemic Score*. La diagnosi è stata fatta da un comitato di esperti, in cieco rispetto al trattamento. I partecipanti il cui punteggio MMSE è diminuito a  $< 24$  punti, o con una riduzione  $> 3$  punti in 1

anno, sono stati classificati come affetti da declino cognitivo. Quelli classificati come affetti da demenza, quando possibile, sono stati riclassificati come affetti da AD oppure da VaD.

Al momento dell'arruolamento le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate tra il gruppo trattato e quello placebo: età media 83,5 anni, 61% donne, PAS media in posizione seduta 173 mmHg, PAS media in posizione eretta 168 mmHg, punteggio medio MMSE 26. Durante il follow-up, i pazienti sono stati valutati ad intervalli di circa 1 anno (intervallo medio=400 ± 55,2 giorni); il follow-up medio è stato di 2,2 anni (7400 anni-paziente).

A 2 anni, la riduzione media della PAS è stata 14,6 ± 18,5 mmHg nel gruppo placebo e 29,6 ± 15,3 nel gruppo in trattamento (differenza 15,0 mmHg; p<0,0001); la riduzione della PAD è stata 7,2 ± 10,5 mmHg nel gruppo placebo, 13,1 ± 9,6 in quello trattato (differenza 5,9 mmHg; p<0,0001); la variazione media del punteggio MMSE è stata -1,1 ± 3,9 punti nel gruppo placebo e 0,7 ± 4,0 nel gruppo trattato (p=0,08).

Complessivamente, sono stati osservati 971 casi di declino cognitivo (486 e 485, rispettivamente nel gruppo placebo e in quello trattato; HR 0,93, 95% CI 0,82 – 1,05); di questi, 263 sono stati diagnosticati come casi di demenza (164 casi di AD, 84 di VaD e 15 con un tipo di demenza non specificata). L'incidenza per tutti i tipi di demenza è stata 38 per 1000 anni-paziente nel gruppo placebo e 33 per 1000 anni-paziente nel gruppo trattato; non è stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza di demenza (RR 0,86, 95% CI 0,67 – 1,09).

L'analisi dei risultati di HYVET-COG, combinati con quelli di altri 3 trial di trattamenti antipertensivi contro placebo nei quali è stata valutata l'incidenza di demenza – Syst-Eur (*Forette et al. Lancet 1998; 352: 1347-51*); PROGRESS (*Tzourio et al. Arch. Intern Med 2003; 163: 1069-75*) e SHEP (*The SHEP cooperative research group. JAMA 1991; 265: 3255-64*) – ha permesso di calcolare un rischio relativo complessivo al limite della significatività (RR 0,87, 95% CI 0,76–1,00; p=0,045).

Nella discussione gli autori evidenziano che i partecipanti a HYVET-COG erano più anziani rispetto a quelli degli altri studi (età ≥80 anni vs ≥60 anni) e che i risultati di HYVET-COG sono paragonabili a quelli di PROGRESS e SHEP ma inferiori a quelli riportati nello studio Syst-Eur (HR 0,50 95% CI 0,25–1,02), nel quale il trattamento attivo consisteva in nitrendipina (10-40 mg/die) con la possibile aggiunta di enalapril (5-20 mg/die), idroclorotiazide (12.5-25 mg/die) o di entrambi. Inoltre, in fase di progettazione, sulla base di una differenza attesa nell'incidenza di demenza del 33% tra il gruppo trattato e quello placebo (definita a posteriori troppo ottimistica), è stato stabilito un periodo di follow-up di 8400 anni-paziente. HYVET è stato però interrotto prima del previsto per i benefici del trattamento (riduzione della mortalità, dell'incidenza di stroke e di insufficienza cardiaca); il follow-up (7400 anni-paziente) è stato, forse, insufficiente per poter osservare differenze significative tra il gruppo trattato e quello placebo nell'incidenza di demenza.

Nell'insieme, i risultati di HYVET-COG forniscono una qualche indicazione ad effettuare un trattamento antipertensivo in pazienti ≥80 anni per ridurre l'incidenza di demenza. Questi risultati, assieme a quelli di altri 3 studi, hanno mostrato che la riduzione del rischio di demenza, legato all'abbassamento della pressione arteriosa, potrebbe essere clinicamente significativa; i dati riguardanti il declino cognitivo non sono invece conclusivi.

Nell'editoriale di accompagnamento Ingmar Skoog sottolinea il fatto che HYVET-COG ha mostrato che un trattamento antipertensivo efficace non esercita effetti negativi sulla funzione cognitiva in pazienti con età ≥80 anni. Inoltre, la difficoltà di valutare con accuratezza lo stato cognitivo (o la demenza) in ampi trial potrebbe spiegare in parte l'assenza di effetti del trattamento sull'incidenza di demenza.

**Parole chiave:** demenza e ipertensione; indapamide/perindopril, RCT.

### Riferimenti bibliografici

Peters et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683-89.

Skoog I. Antihypertensive treatment and dementia prevention. *Lancet Neurol* 2008; 7: 664-65.

### **Il rituximab migliora l'efficacia della chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto nel linfoma diffuso a grandi cellule B e nel linfoma follicolare ad alto rischio: uno studio multicentrico del "Gruppo italiano Terapie innovative nei linfomi"**

A cura delle Dott.sse Valentina Boscaro e Sara Castiglia

La gestione del paziente con linfoma non Hodgkin, in particolare il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLB-CL) ed il linfoma follicolare (FL), è migliorata considerevolmente dopo l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab alla chemioterapia convenzionale. Un'opzione addizionale a quest'ultima è rappresentata dalla chemioterapia intensiva associata a autotrapianto di cellule staminali (ASCT) ed è comunemente utilizzata in pazienti con patologia refrattaria o ricaduta dopo chemioterapia tradizionale; questa terapia è a volte utilizzata come prima linea in pazienti ad alto rischio.

La chemioterapia sequenziale ad alte dosi (HDS) è un tipico programma terapeutico dell'ASCT, con raccolta di cellule progenitrici ematopoietiche da sangue periferico (PBPC) durante la fase ad alte dosi e autotrapianto finale.

Lo scopo di questo studio è stato valutare l'impatto dell'aggiunta di rituximab sugli *outcome* di un grande numero di pazienti affetti da DLB-CL e FL, sottoposti a HDS come terapia sia di prima linea sia di salvataggio.

Sono stati inclusi 552 pazienti affetti da DLB-CL e 223 da FL (età mediana 47 anni, maschi 54%), trattati presso dieci centri associati al Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi (GITIL), tra l'inizio del 1986 e l'aprile 2005, che hanno ricevuto HDS con (R+) o senza (R-) rituximab.

Il regime HDS, somministrato a 353 pazienti (132 con FL e 221 con DLB-CL), comprendeva una fase iniziale di debulking (uno o due cicli di doxorubicina, prednisone e vincristina con o senza uno o due cicli di desametasone, cisplatino e citarabina) e una fase di HDS, con raccolta di PBPC seguita da ASCT. La fase HDS iniziale includeva la somministrazione in sequenza, a intervalli di 10-15 giorni, di alte dosi di ciclofosfamide ( $7\text{g/m}^2$ ) con G-CSF, di metotrexato ( $8\text{g/m}^2$ ), di etoposide ( $2\text{g/m}^2$ ) con G-CSF. I pazienti con FL hanno ricevuto una sequenza ciclofosfamide/etoposide invertita, con raccolta di PBPC dopo la ciclofosfamide.

La terapia è stata implementata con l'aggiunta di citarabina ( $2\text{g/m}^2$ ) ogni 12 ore; l'etoposide è stato aumentato a  $2,4\text{g/m}^2$  e somministrato con basse dosi di cisplatino ( $100\text{mg/m}^2$ ); 392 pazienti (91 con FL e 301 con DLB-CL) sono stati trattati con questo schema.

Il rituximab è stato somministrato in 4 dosi durante la fase HDS, subito prima della raccolta di PBPC; due ulteriori dosi sono state aggiunte dopo l'ASCT.

Complessivamente 349 pazienti (47%) hanno ricevuto l'anticorpo e 664 soggetti (89%) hanno completato il programma con l'ASCT. I pazienti sono stati sottoposti a radioterapia circa 2 mesi dopo l'autotrapianto.

I soggetti sono stati controllati prima dell'autotrapianto, entro 2 mesi dopo l'HDS, successivamente ogni 6 mesi per i primi 3 anni e poi annualmente.

La remissione completa (CR) è stata definita come scomparsa di tutti i segni clinici di tumore attivo, la remissione parziale come riduzione del tumore di più del 50% e la patologia refrattaria come riduzione del tumore di meno del 50% o progressione della malattia dopo il trattamento. La mortalità precoce trattamento-correlata (TRM) ha incluso ogni morte non dovuta a ricadute entro i

primi 100 giorni dopo l'ASCT o nel corso dell'ultima chemioterapia. Gli *outcome* a lungo termine sono stati l'*overall survival* (OS) e l'*event-free survival* (EFS). Il follow-up è stato esteso a febbraio 2007.

355 soggetti del gruppo R- (90%) e 309 di quello R+ (88%) hanno completato l'autotrapianto. Il TRM è stato del 3,3% per R- e 2,8% per R+ (p non significativa). Al termine dello studio, 492 pazienti (66%) erano vivi e 417 (58%) non presentavano segni di malattia.

Due parametri che hanno influenzato significativamente gli *outcome* sono stati:

- stato della patologia al tempo dell'HDS: la proiezione a 5 anni di OS e di EFS è stata rispettivamente del 69% e del 62% per i pazienti che ricevevano HDS come terapia di prima linea vs il 57% e il 46% per i pazienti che ricevevano HDS come terapia di salvataggio;
- aggiunta di rituximab: la proiezione a 5 anni di OS e di EFS è stata rispettivamente del 69% e del 61% per il gruppo R+ vs il 60% e il 51% per il gruppo R-.

L'analisi multivariata ha confermato il valore di fattori prognostici indipendenti per queste due variabili.

Una prognosi non favorevole su EFS è stata associata ad un'età >47 anni (al limite della significatività), mentre l'istologia di FL ha avuto un impatto favorevole solo su OS.

Il marcato beneficio del rituximab è risultato evidente nei pazienti che hanno ricevuto HDS come terapia di salvataggio: la proiezione a 5 anni di OS per i gruppi R+ vs R- è stata rispettivamente del 64% vs 38% per i pazienti con patologia refrattaria e ricaduta precoce e del 71% vs 57% per i pazienti con ricaduta tardiva, risposta parziale o seconda/terza ricaduta.

I pazienti con FL hanno avuto migliori *outcome* rispetto ai pazienti con DLB-CL in termini di OS, mentre l'EFS è stato simile; l'aggiunta di rituximab ha determinato un miglioramento significativo in entrambi i gruppi.

Sebbene retrospettivo, i risultati di questo studio evidenziano che il rituximab può essere incluso nel programma ASCT con miglioramenti inconfutabili, non solo in termine di EFS, ma anche di sopravvivenza prolungata.

Non sono emerse differenze significative tra i gruppi R+ e R- sul rischio di sindrome mielodisplastica secondaria/leucemia acuta tuttavia, un follow-up prolungato è necessario per definire la possibile influenza del rituximab sullo sviluppo di patologie maligne secondarie dopo chemioterapia intensiva e ASCT.

In conclusione, il rituximab dovrebbe essere sempre incluso nei programmi con ASCT per soggetti con DLB-CL e FL ad alto rischio.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** rituximab, linfoma diffuso a grandi cellule B/linfoma follicolare, studio retrospettivo.

#### Riferimento bibliografico

Tarella C et al. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: A Multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi Survey. J Clin Oncol 2008, 26: 3166-75.

#### Analisi degli eventi dermatologici in pazienti con cancro trattati con lapatinib

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Diversi inibitori del recettore per l'Epidermal Growth Factor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) sono stati sviluppati come farmaci antitumorali. L'assunzione di tali inibitori è associata a reazioni dermatologiche specifiche che includono rash papulopustolosi che colpiscono

principalmente il viso e la parte superiore del tronco, prurito, paronichia, xerosi, alopecia, aumento della crescita dei peli del viso e delle ciglia.

Nonostante questi eventi siano raramente pericolosi per la vita, il disagio psicosociale e fisico riduce la compliance per questi farmaci.

Lapatinib è un inibitore duplice della tirosin-chinasi di HER-2 e di EGFR, attivo per via orale approvato in diversi Paesi (\*) per il trattamento del cancro alla mammella avanzato o metastatico HER2-positivo. In diversi studi gli effetti avversi più comuni del lapatinib sono risultati rash e diarrea.

Questo lavoro si è proposto di analizzare i dati di tollerabilità e sicurezza cutanea del lapatinib emersi da 9 studi clinici di fase II e III, su pazienti con cancro avanzato o metastatico alla mammella o altri tumori solidi (colorettale, polmonare, renale e della vescica).

Lapatinib 1000-1500 mg/die per os è stato somministrato come monoterapia in 7 studi (per un totale di 926 pazienti) o in associazione a capecitabina (2000-2500 mg/m<sup>2</sup> per os dal giorno 1 al giorno 14 in un ciclo di terapia di 21 giorni) o paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> ev ogni 3 settimane) in altri due studi (491 pazienti). I pazienti non trattati con lapatinib hanno costituito il gruppo di controllo (676 pazienti). L'età media dei soggetti era di 55 anni; il 79% dei pazienti erano donne, il 78% bianchi, il 9% ispanici, il 3% neri.

Le reazioni dermatologiche sono state registrate durante le visite con cadenza mensile e sono state raggruppate in 8 categorie: sindrome mano-piede, rash, disfunzioni tricologiche, pelle secca, prurito/orticaria, alterazioni cutanee, infezioni cutanee e problemi alle unghie. Gli eventi dermatologici sono stati caratterizzati secondo il tipo, il tempo di inizio, la severità (attraverso una scala da 1 a 4 usando il National Cancer Institute Common Toxicity Criteria [version 2,0] e il National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [version 3,0]), la durata e la necessità di un intervento (aggiustamento della dose di lapatinib, interruzione del trattamento). È stata inoltre valutata la concentrazione plasmatica del lapatinib somministrato come monoterapia, sia alla dose di 1500 mg/die sia a quella di 500 mg/2 volte/die.

Tra i 2093 pazienti che hanno completato gli studi di fase II-III con lapatinib sono stati registrati 2319 eventi dermatologici.

Sono state evidenziate delle reazioni dermatologiche nel 58% dei pazienti trattati con lapatinib in monoterapia, nel 70% di quelli trattati con lapatinib+capecitabina e nel 76% dei pazienti che hanno seguito la terapia lapatinib+paclitaxel rispetto al 53% del controllo.

Tra i pazienti in monoterapia con lapatinib, il 55% ha riportato reazioni dermatologiche di grado 1/2, il 3% di grado 3, mentre non sono stati osservati eventi di grado 4.

Nel gruppo lapatinib+capecitabina il 54% degli eventi riportati erano di grado 1/2, il 16% di grado 3.

Tra i pazienti trattati con lapatinib+paclitaxel il 66% ha riportato reazioni dermatologiche di grado 1/2 ed il 10% di grado 3.

Il più comune evento dermatologico in tutti i pazienti trattati con lapatinib è stato il rash cutaneo a livello del tronco (43%). Tra le reazioni meno frequenti sono state riportate: disfunzioni tricologiche (3%), pelle secca (3%), prurito/orticaria (3%), alterazioni cutanee (1%), infezioni della pelle (<1%) e problemi alle unghie (<1%).

Tra i pazienti arruolati nel gruppo di controllo e trattati con capecitabina in monoterapia l'evento dermatologico più comune è risultato la sindrome mano-piede (51%) rispetto al rash cutaneo nei trattati con paclitaxel (24%).

Per quanto riguarda l'inizio e la durata degli eventi, la maggior parte si è sviluppata in corso di trattamento: il 44% dei pazienti trattati con lapatinib in associazione, il 49% dei trattati con il solo lapatinib e il 36% del gruppo di controllo hanno sviluppato reazioni dermatologiche tra i giorni 1 e 14. La durata media è stata di 29 giorni con lapatinib e 18 giorni con il controllo. La sindrome mano-

piede ha avuto una durata mediana di 22 giorni nei trattati con lapatinib+capecitabina e di 16 giorni nei trattati con capecitabina da sola.

Nell'88% degli eventi non è stato necessario un aggiustamento del dosaggio o la sospensione della terapia con lapatinib effettuati, invece, nei pazienti trattati con capecitabina, sia in associazione che in monoterapia.

Gli eventi dermatologici con lapatinib si sono verificati più frequentemente negli ispanici (70%) rispetto ai bianchi (63%), ai neri (62%), agli asiatici (58%) e ad altre etnie (65%). Anche nel gruppo di controllo l'incidenza delle reazioni è stata maggiore negli ispanici (79%) rispetto agli altri gruppi etnici. Non sono state osservate differenze in termini di adeguamento o sospensione della terapia e la percentuale di disturbi che si sono risolti è risultata minore nei bianchi (50%) rispetto a tutti gli altri gruppi etnici (>70%).

I valori medi allo steady-state della concentrazione plasmatica del lapatinib, ottenuti da 218 pazienti, sono risultati simili nei pazienti che hanno ricevuto i due dosaggi e pertanto sono stati combinati (1637 ng/ml per la dose di 1500 mg e 1652 ng/ml per la dose di 500 mg/2 volte/die). Il range di concentrazione plasmatica nei pazienti che hanno riportato eventi dermatologici (22-4576 ng/ml) è stato simile a quello dei pazienti senza reazioni (25-4940 ng/ml) e non è stata rilevata nessuna apparente relazione tra la durata degli eventi e la concentrazione plasmatica.

Dall'analisi di questi risultati emerge che la maggior parte degli eventi dermatologici si presentano precocemente nei pazienti trattati con lapatinib, sono di grado lieve-moderato e raramente richiedono un aggiustamento della dose o l'interruzione della terapia.

Le reazioni dermatologiche associate al lapatinib sembrano essere differenti dal punto di vista clinico da quelle associate all'utilizzo di altri inibitori di EGFR sia per quanto riguarda la frequenza che la severità.

(\*) *Lapatinib è stato autorizzato dall'EMA il 10 giugno 2008 per il trattamento, in associazione a capecitabina, del cancro al seno avanzato o metastatico con sovraespressione di ErbB2 (HER2); non è ancora in commercio in Italia.*

**Parole chiave:** reazioni dermatologiche, lapatinib, safety.

#### Riferimento bibliografico

Lacouture ME et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2008; DOI 10.1007/s10549-008-0020-7.

### **Estensione della profilassi antiretrovirale per ridurre la trasmissione dell'HIV-1 durante l'allattamento: studio PEPI (*Post-Exposure Prophylaxis of Infants*)**

A cura del Dott. Alessandro Oteri

Nell'Africa subsahariana, dove l'allattamento è critico per la sopravvivenza del bambino, la trasmissione postnatale del virus dell'HIV di tipo 1 (HIV-1) colpisce fino al 16% dei neonati non trattati in cui l'allattamento viene protratto fino al secondo anno di vita (*Wilfert CM et al. J Infect Dis* 2007; 195: 165-7). Sebbene siano stati identificati degli interventi efficaci per ridurre la trasmissione del virus intrauterina e durante il parto (*Volmink J et al. Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1), l'allattamento riduce l'efficacia di tali metodi (*Petra Study Team. Lancet* 2002; 359: 1178-86; *Leroy V et al. AIDS* 2002; 16: 631-41).

Sulla base di tali premesse, l'obiettivo di questo RCT di fase III, in aperto, denominato PEPI (*Post-Exposure Prophylaxis of Infants*), è stato valutare se l'estensione della profilassi con nevirapina o nevirapina + zidovudina fino alla 14<sup>a</sup> settimana di età (quando il programma vaccinale viene completato in Malawi) consente di ridurre il tasso di infezioni da HIV-1 rispetto alla

somministrazione di una dose singola di nevirapina associata ad una settimana di terapia con zidovudina (controllo).

Nello studio, condotto al Queen Elizabeth Central Hospital in Malawi e in altri 5 presidi sanitari in Blantyre (Malawi) sono state incluse donne con infezione da HIV-1 ed età  $\geq 18$  anni (le donne con età  $< 18$  anni sono state arruolate previa autorizzazione da parte di un tutore), in gravidanza o che avevano partorito entro le 24 ore precedenti al reclutamento in uno degli ospedali coinvolti nello studio o residenti in un'area limitrofa, con in programma di tornare alle visite di follow-up nei successivi 2 anni ed intenzionate ad allattare. Il reclutamento è stato effettuato tra il mese di aprile 2004 ed il mese di agosto 2007.

Immediatamente dopo la nascita, fino alla 14<sup>a</sup> settimana di età, i neonati sono stati randomizzati ad uno dei tre regimi terapeutici: singola dose di nevirapina + 1 settimana di terapia con zidovudina (controllo), controllo + estensione della profilassi con nevirapina (estensione della nevirapina) o controllo + estensione della profilassi con nevirapina + zidovudina (estensione della doppia profilassi). Nei neonati inclusi nei gruppi con estensione della profilassi che hanno manifestato l'infezione da HIV-1 durante le prime 14 settimane di vita, i trattamenti sono stati interrotti nonostante i bambini siano stati comunque seguiti per tutta la durata dello studio.

L'end point primario dell'RCT era il tasso di infezioni da HIV-1 all'età di 9 mesi, valutato per i neonati che entro le prime 48 ore dalla nascita hanno dato esito negativo al test PCR per l'HIV-1. La presenza dell'infezione è stata valutata a 6, 9 e 14 settimane e a 6, 12, 18 e 24 mesi. Ulteriori end point primari sono stati la sopravvivenza libera da malattia durante il follow-up e il profilo di sicurezza dei regimi farmacologici sperimentali. Il rischio di infezione da HIV-1 è stato calcolato tramite l'analisi Kaplan-Meier.

Dei 3016 neonati inclusi nello studio, 255 hanno evidenziato infezione da HIV-1. Di questi, 242 sono stati casi confermati e 13 presunti. La frequenza di infezioni da HIV presunte è risultata simile fra i 3 gruppi ( $p=0,22$  per tutti i confronti). Sia le infezioni confermate che quelle presunte sono state incluse nell'analisi primaria, sebbene l'analisi limitata alle infezioni confermate abbia fornito risultati simili (i dati non sono stati riportati).

I tassi di positività all'HIV-1 riscontrati al momento della nascita tramite l'analisi del DNA sono stati del 6,5% per il gruppo di controllo e 7,1% per entrambi i gruppi di estensione della profilassi ( $p=0,85$ ). Prima dell'end point primario a 9 mesi, il numero di neonati deceduti al follow-up in assenza di un test positivo per l'HIV-1 sono stati 136 nel gruppo controllo, 131 nel gruppo estensione della nevirapina e 109 nel gruppo estensione della doppia profilassi.

I neonati non infetti alla nascita, di età compresa tra 6 settimane e 18 mesi, inclusi nel gruppo controllo, hanno evidenziato una maggiore frequenza di infezioni da HIV-1 rispetto ai gruppi di estensione della profilassi. Tra i neonati di 9 mesi di età, il tasso stimato di infezioni da HIV-1 è stato 10,6% per il gruppo controllo, 5,2% per il gruppo estensione della nevirapina ( $p<0,001$ ) e 6,4% per il gruppo estensione della doppia profilassi ( $p=0,002$ ). A 9 mesi, il numero di neonati con esito positivo al test PCR è stato 98 per il gruppo controllo, 51 per il gruppo estensione della nevirapina e 61 per il gruppo estensione della doppia profilassi.

L'effetto protettivo stimato per l'estensione della profilassi con nevirapina è risultato pari al 67% (95% CI 43-81) a 6 settimane, 67% (49-79) a 14 settimane, 60% (42-73) a 6 mesi e 51% (30-66) a 9 mesi. L'effetto protettivo per l'estensione della doppia profilassi è stato 69% (45-83) a 6 settimane, 66% (48-78) a 14 settimane, 49% (27-64) a 6 mesi e 40% (16-57) a 9 mesi. Nessuna differenza tra i due gruppi di estensione della profilassi è stata osservata per ciascun intervallo temporale.

In totale, 285 neonati sono deceduti durante lo studio: 106 nel gruppo controllo, 89 nel gruppo estensione della profilassi con nevirapina e 90 nel gruppo estensione della doppia profilassi. A 9

mesi, la mortalità è stata dell'8,9% (7,1-11,1) nel gruppo controllo, 6,8% (5,2-8,7) nel gruppo estensione della nevirapina e 6,3% (4,8-8,2) nel gruppo estensione della doppia profilassi.

Le principali cause di mortalità sono state gastroenteriti (30% nel gruppo controllo, 26% nel gruppo estensione della nevirapina e 30% nel gruppo estensione della doppia profilassi) e polmoniti (26%, 23% e 21% rispettivamente). A 9 mesi, il tasso di sopravvivenza senza infezione da HIV-1 è risultato significativamente maggiore per entrambi i gruppi di estensione della profilassi mentre a 15 mesi la sopravvivenza è apparsa significativamente maggiore per il gruppo estensione della doppia profilassi.

In totale, sono stati riportati 1283 eventi avversi gravi in 887 neonati, senza differenze significative tra i 3 gruppi per tutti gli eventi avversi ( $p=0,34$ ) o per quelli correlati alle singole terapie ( $p=0,14$ ). I più frequenti eventi avversi gravi sono stati osservati a livello respiratorio (329 eventi), gastrointestinale (227 eventi) ed ematologico (191 eventi) con percentuali simili fra i 3 gruppi. Tra i neonati inclusi nel gruppo estensione della doppia profilassi è stato evidenziato un incremento significativo nel numero di eventi avversi possibilmente correlati all'uso del farmaco in studio (principalmente neutropenia).

I risultati di tale studio dimostrano che l'estensione della profilassi con nevirapina o nevirapina + zidovudina fino alla 14<sup>a</sup> settimana di vita del neonato, riduce in maniera significativa il rischio di trasmissione postnatale dell'infezione da HIV-1 con un'efficacia superiore al 60%.

Il rischio cumulativo di infezione postnatale dalla nascita alla 14<sup>a</sup> settimana di età è stato l'8,4% nel gruppo controllo contro il 2,8% nei gruppi di estensione della profilassi. Tale differenza (circa il 5%) è perdurata fino al 24<sup>o</sup> mese di vita.

L'estensione della profilassi con nevirapina fino alla 14<sup>a</sup> settimana di vita è apparsa sicura, con un tasso di eventi avversi paragonabile a quello osservato nel gruppo di controllo. La profilassi è risultata pratica ed efficace sia nel ridurre la trasmissione dell'infezione da HIV-1, sia nell'aumentare la sopravvivenza libera da infezione in una popolazione in cui l'allattamento al seno rappresenta una pratica molto diffusa.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea come oltre 200.000 dei 500.000 nuovi casi di infezione da HIV che ogni anno colpiscono i neonati, sono dovuti alla trasmissione del virus attraverso il latte materno (*Jones G et al. Lancet 2003; 362: 65-71*).

In tale contesto, l'estensione della profilassi con nevirapina associata o meno a zidovudina ha consentito di aumentare del 40-51% la prevenzione dell'infezione da HIV a 9 mesi rispetto alla profilassi standard. Per contro, i tassi di trasmissione dell'infezione sono risultati più che raddoppiati in entrambi i gruppi di estensione della profilassi tra il 9<sup>o</sup> e 24<sup>o</sup> mese di vita del bambino, periodo durante il quale molte donne continuano l'allattamento; nessuna differenza tra i 2 trattamenti è stata invece osservata in termini di mortalità.

Inoltre, sebbene al 9<sup>o</sup> mese di vita la sopravvivenza libera da infezione fosse significativamente maggiore in entrambi i gruppi di estensione della profilassi, il beneficio è andato perduto a 12 mesi nel gruppo estensione della profilassi con nevirapina + zidovudina e a 15 mesi nel gruppo di estensione della profilassi con nevirapina.

Protrarre l'allattamento oltre il periodo della profilassi antiretrovirale altera l'efficacia nel tempo dei regimi di estensione della profilassi e rende difficile l'attuazione di tali strategie in popolazioni che praticano un allattamento prolungato.

In ragione di ciò, aumentare la durata del trattamento per l'intero periodo di allattamento appare l'approccio più ragionevole, tuttavia sono necessari ulteriori dati per esaminare il ricorso a strategie potenzialmente utili quali riduzione della durata dell'allattamento o prolungamento della profilassi

antiretrovirale, con particolare attenzione agli effetti avversi dei farmaci e alla comparsa di ceppi di HIV-1 farmaco-resistenti.

**Conflitto di interesse:** uno degli autori dell'editoriale ha dichiarato di aver ricevuto una sovvenzione da parte della GlaxoSmithKline, di fare parte di un comitato consultivo per Tibotec ed Abbott e di un panel di esperti sull'HIV del Nestlé Nutrition Institute Africa.

**Parole chiave:** HIV-1, allattamento, profilassi antiretrovirale.

#### Riferimenti bibliografici

Kumwenda NI et al. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2008; 359: 119-29.

Gray GE Saloojee H. Breast-feeding, antiretroviral prophylaxis, and HIV. *N Engl J Med*. 2008; 359: 189-91.

## - Dispositivi medici in evidenza -

### Viti in acciaio inox rivestite di chitosano per la fissazione di fratture contaminate

A cura delle Dott.sse Chiara Zoppellaro e Maria Cecilia Giron

In chirurgia ortopedica la contaminazione della ferita è un'importante complicanza per morbilità con ritardo della guarigione fino a sei settimane. Per la cura di fratture ossee, i dispositivi di fissazione interna in ferite contaminate possono diventare nido di infezione poiché i biomateriali impiantati proteggono i batteri dall'azione antibiotica e immunitaria dell'ospite.

Il biopolimero chitosano, polisaccaride lineare, componente dell'esoscheletro di crostacei e della parete cellulare di funghi, è impiegato in medicina come rivestimento per impianti o sistema per il rilascio controllato di farmaci. Inoltre sembra avere proprietà batteriostatiche.

Scopo di questo studio preliminare è stato determinare l'effetto del chitosano come rivestimento di viti in acciaio inox, con o senza gentamicina (caricata nella matrice biopolimerica) nel ridurre lo sviluppo di batteri in una simulazione di fissazione funzionale ossea. In particolare, sono stati valutati a) biocompatibilità e proprietà batteriostatiche del rivestimento di chitosano con e senza gentamicina; b) percentuale di chitosano rimasta sulla vite in seguito a simulazione di uso funzionale su prototipi ossei; c) rilascio di antibiotico dal rivestimento in tampone fosfato (PBS).

Dispositivi in acciaio a vite (prototipo, 2 cm Lu., 3.5 mm Ø; Wright Medical Technology, Arlington, TN) o piatti (1.22x1.22x0.3 cm; usati solo per gli studi su colture cellulari) sono stati trattati con sabbia abrasiva per ottenere una rugosità superficiale di 10-20 Ra. Tramite silanizzazione acida e funzionalizzazione con glutaraldeide, il chitosano (92.3% grado di deacetilazione; Vanson Halosource, Bothell, WA) è stato legato mediante ponti ammidici ai dispositivi d'acciaio. Per gli esperimenti in assenza di antibiotico è stato utilizzato chitosano 1% (peso) disciolto in acido acetico 1% mentre per quelli con gentamicina è stato impiegato chitosano 2%. I dispositivi sono stati sterilizzati con ossido di etilene (38°C, 4-5 h). La valutazione del rilascio di gentamicina è stata condotta incubando i dispositivi in PBS a 37°C per tempi diversi, trasferendo ogni volta il dispositivo in una nuova soluzione di incubazione.

Esperimenti su colture di fibroblasti e di staminali osteoblastiche hanno dimostrato la biocompatibilità e la non citotossicità del rivestimento di chitosano.

Il rivestimento senza e con gentamicina ha determinato un alone di inibizione della crescita di *Staphylococcus aureus* intorno alla vite, rispettivamente di 18.6±1.4 e 26.6±1.0 mm; al contrario l'assenza di rivestimento non ha influito sulla crescita batterica. La valutazione funzionale meccanica dell'avvitamento nell'osso, eseguita inserendo le viti rivestite di chitosano con e senza gentamicina in un dispositivo rigido di poliuretano espanso con densità analoga a quella ossea (0.32g/cm<sup>3</sup>; Sawbones; Pacific Ridge Laboratories, Vashon, WA), ha dimostrato, mediante

scansione con microscopia elettronica, una lieve perdita di rivestimento. Infatti la percentuale di chitosano nei campioni con gentamicina, impiantati in ambiente asciutto e acquoso, è risultata essere, rispettivamente, pari a  $93.7 \pm 4.1$  e  $89.9 \pm 9.8\%$  mentre in quelli senza gentamicina in ambiente asciutto è stata pari a  $90.9 \pm 1.3\%$ . Il rilascio di gentamicina dalla matrice di chitosano in PBS varia da 1 mg/ml dopo 1 h a 0.05 mg/mL dopo 96 h, con un picco di massimo nelle prime 4 h seguito da un decremento costante per 7 gg.

Il chitosano appare essere un buon candidato come rivestimento per viti d'acciaio usate in chirurgia ortopedica per resistenza, biocompatibilità ed anche utilità come sistema di rilascio di farmaci (antibiotici).

In questo lavoro sono state esaminate *in vitro* le proprietà vantaggiose del chitosano come rivestimento per viti per la fissazione interna di fratture ossee, tuttavia sarebbe importante estendere queste valutazioni su modelli animali al fine di determinare gli effetti sulla matrice ossea, sulla prevenzione di infezione e sulla risposta dell'ospite.

**Conflitto di interesse:** gli autori ringraziano le seguenti ditte Wright Medical Technology, Vanson e Pacific Research Laboratories per avere fornito, rispettivamente, le viti d'acciaio inox, il chitosano e i prototipi ossei di poliuretano. Gli autori dichiarano, infine, di non aver nessun personale interesse finanziario in questa ricerca ma uno degli autori risulta dipendente della Wright Medical Technology.

**Parole chiave:** chitosano, viti d'acciaio inox, chirurgia ortopedica.

#### Riferimento bibliografico

Greene AH et al. Chitosan-coated stainless steel screws for fixation in contaminated fractures. Clin Orthop Relat Res 2008; 466: 1699–704.

### Soluzioni *lock* antimicrobiche per la prevenzione di infezioni associate a cateteri vascolari in pazienti in dialisi: revisione sistematica e metanalisi di trial controllati e randomizzati

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

La prevenzione delle infezioni ematiche catetere-correlate in pazienti emodializzati attraverso l'uso di soluzioni *lock* antimicrobiche è stata valutata in diversi trial, ma la pratica clinica non ha permesso di raggiungere un consenso.

Gli autori hanno affrontato una revisione sistematica di tutti gli studi clinici randomizzati e controllati che hanno valutato l'uso di soluzioni *lock* per la prevenzione di infezioni catetere-correlate in pazienti emodializzati.

Sono stati inclusi tutti i trial randomizzati, controllati su adulti e bambini con patologia renale terminale, sottoposti a emodialisi con cateteri centrali; nello studio sono stati inclusi fino al 30% di pazienti con insufficienza renale acuta. Sono stati presi in esame tutti gli studi che hanno confrontato soluzioni *lock* contenenti uno o più antimicrobici (antibiotici, citrato, taurolidina o alcol) con eparina o altre soluzioni antimicrobiche; tutte le soluzioni antimicrobiche potevano essere usate con eparina o EDTA.

Gli outcome valutati sono stati: batteriemia clinicamente significativa, infezioni ematiche catetere-correlate, rimozione del catetere per qualsiasi causa. Outcome secondari sono stati: mortalità per qualsiasi causa, infezioni al sito d'uscita del catetere, infezioni nel lume del catetere, trombosi catetere-correlata (trombosi o necessità di terapia trombolitica o rimozione del catetere per problemi di flusso), necessità e durata dell'ospedalizzazione, comparsa di resistenze (sviluppo di infezioni ematiche catetere-correlate o colonizzazione da parte di batteri resistenti agli antibiotici somministrati), infezioni fungine e eventi avversi.

L'analisi è stata condotta indipendentemente da due revisori, utilizzando le banche dati PubMed e Cochrane Register of Controlled Trials; non sono state inserite limitazioni di lingua e data. L'ultima ricerca è stata effettuata nel Novembre 2007.

Sono stati selezionati 162 studi, di cui 127 sono stati giudicati irrilevanti. Dei 35 studi ulteriormente valutati, 19 sono stati esclusi e 16 trial randomizzati e controllati, condotti tra il 1998 e il 2006, sono stati inclusi nella revisione.

Undici studi, che hanno incluso 924 pazienti per 176332 cateteri/die, hanno valutato soluzioni *lock* di antibiotici: gentamicina (3 studi), gentamicina e citrato (3), gentamicina e vancomicina (1), gentamicina e cefazolina (1), cefotaxima (2) e minociclina e EDTA (2). Cinque trial (661 pazienti, 63345 cateteri/die) hanno valutato soluzioni non antibiotiche: 4 con citrato e 1 con citrato e taurolidina.

La durata del follow-up andava da 6 a 16 mesi; nessuno degli studi ha valutato le infezioni ematiche per qualsiasi causa, solo 2 hanno riportato la necessità di ospedalizzazione e nessuno la sua durata. La mortalità al termine del follow-up è stata riportata in 7 studi.

Le soluzioni *lock* di antibiotici hanno significativamente ridotto le infezioni catetere-correlate rispetto alla sola eparina, sia per paziente (rischio relativo 0,44; 95% CI 0,38-0,50) che per catetere/die (rischio relativo 0,37; 95% CI 0,30-0,47). Tutti gli studi hanno evidenziato un beneficio con l'uso di queste soluzioni, ma l'entità dell'effetto variava considerevolmente e dipendeva dalla qualità dello studio: trial piccoli o che non riportavano adeguati metodi di randomizzazione tendevano a sovrastimare il beneficio; l'eterogeneità non poteva essere spiegata dal *tunneling* del catetere, dall'emodialisi, dal diabete o dalla definizione usata per infezioni ematiche catetere-correlate. L'effetto era significativamente maggiore quando venivano utilizzate misure profilattiche addizionali per prevenire il primo episodio infettivo, come la decontaminazione nasale con mupirocina o il trattamento con iodio al sito d'uscita. La gentamicina da sola era efficace tanto quanto la terapia di combinazione o altri antibiotici a largo spettro e preveniva sia le infezioni da Gram + che da Gram -.

Il trattamento ha ridotto sia la frequenza di rimozione dei cateteri (per paziente: rischio relativo 0,35, 95% CI 0,23-0,55, 5 studi, 522 pazienti; per cateteri/die: 0,34, 95% CI 0,21-0,55, 135769 cateteri/die) sia la frequenza di trombosi (rischio relativo 0,48; 95% CI 0,21-0,55, 142271 cateteri/die).

Le infezioni nel sito di uscita sono diminuite, ma non significativamente. Lo sviluppo di resistenze clinicamente significative è stato riportato in 5 trial, inclusi 316 pazienti che ricevevano il trattamento e 211 controlli. È stato segnalato solo un caso di *Staphylococcus aureus* gentamicina-resistente in un paziente che riceveva gentamicina e citrato durante i 16 mesi di follow-up; in 7 trial è stata documentata l'assenza di insorgenza di infezioni fungine.

Cinque studi (425 pazienti) hanno valutato gli eventi avversi: in 3 non ne sono stati riportati, mentre 2 trial su gentamicina e citrato hanno segnalato un caso di rash che ha richiesto la sospensione del trattamento e 4 casi di capogiri.

I dati sulle soluzioni *lock* di antimicrobici non antibiotici erano limitati ed eterogenei. Sette trial hanno evidenziato l'efficacia del citrato, con o senza antibiotici, nel ridurre il rischio di infezioni o la frequenza di rimozione del catetere, ma non nel ridurre la trombosi. La taurolidina è stata valutata solo in un piccolo studio randomizzato (n=58) che non ha evidenziato risultati significativi.

Lo studio presenta diversi limiti, come la mancata valutazione delle infezioni ematiche da qualsiasi causa, la mancata segnalazione della durata dell'ospedalizzazione e la scarsa segnalazione della mortalità (7/16 studi).

Gli autori concludono che le soluzioni *lock* di antibiotici dovrebbero essere usate nella pratica clinica, prestando particolare attenzione all'eventuale sviluppo di resistenze. Per i pazienti senza alternativa all'accesso vascolare, l'uso di queste soluzioni dovrebbe essere preso in considerazione

insieme ad altre misure preventive comprovate e ad altre modalità di controllo.

Le soluzioni *lock* di antibiotici potrebbero essere più vantaggiose nella prevenzione del primo episodio di infezione in pazienti che ricevono emodialisi per breve tempo.

Sono necessari ulteriori studi per stabilire l'efficacia di citrato e citrato-taurolidina rispetto all'eparina e agli antibiotici. L'induzione di resistenza agli antibiotici contenuti nelle soluzioni *lock* dovrebbe essere valutata in studi prospettici a lungo termine.

**Parole chiave:** cateteri, infezioni, metanalisi

#### Riferimento bibliografico

Yahav D. et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clinical Infectious Diseases* 2008, 47: 83-93.

### La co-espressione di elastina e collagene porta a vasi ingegnerizzati ad alta compatibilità

A cura delle Dott.sse Lorenza Rattazzi e Arianna Carolina Rosa

L'ingegneria tessutale è un approccio promettente per creare arterie vitali utili per applicazioni di piccolo diametro ed in genere per il trattamento delle malattie cardiovascolari. L'attuale standard clinico per il trattamento della malattia coronarica grave è l'autotrapianto di parti dell'arteria mammaria interna o della vena safena; tuttavia, questo ha un impiego limitato a causa della morbilità al sito donatore e della necessità di interventi chirurgici multipli. L'innesto sintetico, invece, ha applicazioni limitate quando il diametro del vaso è <5 mm: per complicanze trombotiche, per incompatibilità del materiale e per iperplasia dell'intima. Le arterie ingegnerizzate di piccolo diametro possono combinare la riproducibilità e l'accessibilità degli innesti sintetici con la biocompatibilità dell'autotrapianto, fornendo così sostituti vascolari meccanicamente competenti, non trombogenici e vasoresponsivi che possono uguagliare la resistenza delle arterie native.

Lo studio si basa sull'ipotesi che biomateriali elastomerici compatibili e appropriate strategie di endotelizzazione possono risolvere i due punti critici, la compatibilità funzionale e la trombogenicità, che limitano l'applicazione di questa tecnologia alla clinica.

A tale scopo un elastomero biodegradabile, il poliglicerol sebacato (PGS), è stato modellato in una struttura tubulare altamente porosa (diametro interno: 5 mm; diametro esterno: 7 mm; lunghezza: 60 mm) che mantiene la biocompatibilità e l'elasticità del materiale.

All'interno di questa struttura sono state seminate: (a) cellule endoteliali progenitrici circolanti (EPC), isolate dal sangue periferico di giovani babbuini (*papio cyncephalus*) maschi di 17-20 kg; (b) cellule muscolari lisce (SMC) isolate dalle arterie carotidi dei babbuini; (c) co-culture di EPC e SMC. Le cellule, in monocultura, sono state seminate ad una densità di  $2 \times 10^6$  cellule/cm<sup>2</sup> per entrambe le linee e sono state coltivate per 3 settimane in condizione di moderata perfusione utilizzando un sistema di flusso pulsatile. Il flusso, inizialmente fissato ad uno *shear stress* luminale di 1,09 dine/cm<sup>2</sup>, a partire dal giorno 9 è stato gradualmente aumentato fino a 15 dine/cm<sup>2</sup>; il flusso abluminale è stato mantenuto costante a 1 mL/min. Negli esperimenti di co-cultura, le SMC sono state seminate ad una densità di  $2 \times 10^6$  cellule/cm<sup>2</sup> nelle condizioni precedentemente descritte e, dopo 7 o 49 giorni, a seconda del disegno sperimentale (3 o 8 settimane), è stata introdotta una sospensione di EPC ( $2 \times 10^6$  cellule/cm<sup>2</sup>).

Dopo 21 giorni di coltura sono stati valutati: la morfologia cellulare su campioni disidratati (microscopio elettronico a scansione); la proliferazione e la distribuzione cellulari (istochimica su criosezioni di 8 µm colorate con ematoxilina e eosina); la tipologia cellulare (immunoistochimica) con l'anti- $\alpha$ -actina della muscolatura liscia per le SMC e l'anti-fattore di von Willebrand per le

EPC; la produzione di collagene ed elastina (rispettivamente colorazione Masson's trichrome e Verhoeff's Elastic Stain); la resistenza alla trazione, la dilatazione della rottura e il modulo di elasticità lineare, valutati su segmenti di 5 mm di lunghezza utilizzando il tester meccanico uniassiale Instron 5842.

Il test diametro-pressione è stato effettuato sul costruito delle co-culture a 8 settimane utilizzando la tecnica di *video capture* per determinare il diametro e un trasduttore di pressione per registrare la pressione interna. La compatibilità funzionale, calcolata secondo Peterson et al. (*Circ Res* 1960; 8: 622-39), è stata definita come variazione percentuale dell'area della sezione trasversale luminale rispetto all'area luminale in origine, passando da una pressione pari a zero a quella testata.

Nel caso della monocultura di EPC, le cellule, dopo 21 giorni, si sono distribuite su tutto il costruito, la maggior parte nel lume, senza raggiungere la confluenza. Questo risultato trova giustificazione nella natura altamente porosa (91%) della struttura e nella mancata sintesi di matrice extracellulare (ECM) da parte delle EPC in monocultura. I costrutti seminati con SMC hanno presentato cellule disposte nell'intero spessore della parete e in uno strato confluyente sulla superficie luminale. La co-cultura di SMC e EPC ha prodotto costrutti con un'alta penetrazione cellulare nella struttura. La caratteristica più evidente è stata uno strato cellulare subluminale dello spessore di circa 150  $\mu\text{m}$ . Le EPC si sono disposte sia nel lume che nella parete, le SMC principalmente nella parete. L'immunoistochimica ha rivelato la presenza di cellule di colore giallo per l'espressione sia del fattore di von Willebrand che dell' $\alpha$ -actina della muscolatura liscia, suggerendo che le EPC nella parete vasale potrebbero avere iniziato a differenziarsi in SMC. La proliferazione cellulare e la sintesi di ECM sono risultate molto intense; l'espressione di collagene e di elastina ha interessato in larga misura lo strato intermedio.

La resistenza alla trazione e la dilatazione alla rottura dei costrutti di sole SMC e di co-culture è stata, in entrambi i casi, approssimativamente 7 e 5 volte più alta di quella della struttura di per sé, e il modulo di elasticità lineare è risultato circa il 60% più alto. La monocultura di EPC ha avuto scarso effetto sulle proprietà meccaniche del costruito e il modulo di elasticità lineare è risultato più basso di quello iniziale, probabilmente a causa di una degradazione enzimatica della struttura stessa. Il significativo miglioramento delle proprietà meccaniche da parte delle co-culture ha confermato l'analisi istologica e biochimica di una sintesi consistente di ECM.

Dati preliminari ottenuti dal test diametro-pressione hanno mostrato una compatibilità funzionale nello stesso *range* della coronaria porcina ad una pressione di 80 mmHg; inoltre, la *compliance* del costruito può rientrare in un *range* fisiologico quando sottoposta ciclicamente a pressioni sistoliche e diastoliche.

Lo studio presenta alcuni limiti: gli esperimenti di co-cultura non hanno utilizzato cellule tracciabili; la pressione, la pressione parziale di ossigeno e il pH non sono stati monitorati; il modello di flusso pulsatile adottato non è stato interamente fisiologico. Nonostante questi limiti, i risultati indicano che l'approccio degli autori all'ingegneria tissutale di vasi sanguigni può potenzialmente portare a sostituti vascolari fisiologicamente competenti.

In conclusione, i risultati ottenuti mostrano che la combinazione di una struttura elastomerica di PGS, di una co-cultura di EPC e SMC, e di condizionamento meccanico sembra favorire l'espressione di una ECM più naturale, e portare ad una *compliance* fisiologicamente rilevante.

**Parole chiave:** tessuti ingegnerizzati, innesto/trapianto vascolare, arteria coronarica.

#### Riferimento bibliografico

Gao J et al. Co-expression of elastin and collagen leads to highly compliant engineered blood vessels. *J Biomed Mater Res* 2008; 85A: 1120-28.

**Esiti conseguenti ad impianto di stent metallici vs medicati**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Gli stent medicati sembrano essere associati ad un aumento del rischio di trombosi dello stent che, nonostante rappresenti un evento relativamente raro, può esitare in infarto miocardico (IM) e morte. La FDA ha pubblicato un avviso su un aumento del rischio di trombosi subacuta precoce (entro 30 giorni; <http://www.fda.gov/cdrh/safety/cypher.html>) mentre le metanalisi hanno sollevato il problema di un possibile incremento del rischio di trombosi tardiva (*Camenzind E et al. Circulation 2007; 115: 1440-55; Gabriel Steg P et al. Eur Heart J 2006; 27: 2784-814*).

Questo studio basato sulla popolazione è stato condotto su tutti i pazienti eleggibili da Medicare di età  $\geq 65$  anni che hanno ricevuto uno stent coronarico non in urgenza. Sono stati confrontati l'incidenza di rivascolarizzazione, di IM e la sopravvivenza prima e dopo la disponibilità in commercio degli stent medicati.

Sono stati utilizzati tutti dati presenti come dichiarazioni ospedaliere presentate ai Centers for Medicare & Medicare Services nel periodo 2002-2005, per identificare i soggetti  $\geq 65$  anni che avevano ricevuto uno stent coronarico in regime Medicare: un record per ogni ospedalizzazione Medicare, le date di ricovero e dimissione, la diagnosi al ricovero e l'urgenza, le procedure effettuate e diagnosi aggiuntive rappresentative delle patologie concomitanti. Le procedure e le diagnosi sono state codificate utilizzando l'International Classification of Diseases, nona versione, Clinical Modification (ICD-9-CM).

I pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI) con inserimento di stent sono stati identificati dalla presenza di una richiesta ospedaliera per stent metallico (ICD-9-CM codice 36.06), medicato (ICD-9-CM codice 36.07) o entrambi. Per l'analisi, i pazienti codificati come sottoposti ad entrambi i tipi di stent durante il loro primo ricovero per PCI sono stati inseriti nel gruppo stent medicati. Sono stati esclusi i pazienti ricoverati d'urgenza, con una diagnosi di IM, se ricoverati entro 7 giorni dalla dimissione del precedente ricovero, se nell'arco dell'anno precedente erano stati sottoposti ad intervento di bypass coronario (CABG) o a un precedente PCI, con evidenza di danno del bypass allo scopo di eliminare i casi che potevano aver avuto un intervento sul bypass piuttosto che sulla coronaria nativa.

A causa del problema dell'uso selettivo del Cypher, uno stent ad eluizione di sirolimus subito dopo l'approvazione dell'FDA (24 aprile 2003), è stata selezionata una coorte tra il 1 settembre e il 31 dicembre 2003, periodo in cui l'uso dello stent si era stabilizzato. Nel marzo 2004 l'FDA ha approvato il Taxus, stent ad eluizione di paclitaxel.

Inoltre è stata creata una coorte storica di pazienti sottoposti a stent metallici tra il 1 ottobre 2002 e il 31 marzo 2003, periodo immediatamente precedente all'introduzione del primo stent medicato.

Le patologie concomitanti erano rappresentate da storia di IM, insufficienza cardiaca congestizia, vasculopatia periferica, pneumopatia, diabete con o senza complicanze, epatopatia lieve, moderata o severa, demenza, nefropatia, cancro non metastatico, tumore solido metastatico.

Le misure di efficacia erano rappresentate dall'incidenza di rivascolarizzazione, definita come qualsiasi PCI, se il paziente aveva ricevuto o meno uno stent oppure era passato a CABG. Per ogni paziente è stata presa in considerazione soltanto la prima rivascolarizzazione.

Altri outcome erano rappresentati dalla mortalità e dall'IM con innalzamento del tratto ST (ST-elevation MI: STEMI) che comprendevano, ma non erano limitati, alle conseguenze della trombosi dello stent. Per evitare di confondere una complicanza tecnica della procedura con un esito avverso secondario a trombosi subacuta, sono stati inclusi nell'analisi soltanto i pazienti sopravvissuti per almeno 1 giorno dopo la procedura. Gli outcome di CABG e ripetute PCI sono stati valutati a partire dal giorno successivo alla procedura.

Poiché non era possibile distinguere STEMI come indicazione per la procedura vs STEMI come esito della procedura, sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con diagnosi di STEMI al momento del ricovero. La sopravvivenza libera da eventi è stata definita come la sopravvivenza senza

STEMI. I dati di follow-up erano disponibili fino al 31 dicembre 2005, garantendo così una la verifica dell'incidenza degli eventi fino a 2 anni per tutti i pazienti.

Per determinare l'aumento della mortalità e di STEMI nei pazienti che sospendevano l'assunzione di tienopiridina dopo stent, è stata effettuata un'analisi che esaminava l'incidenza di eventi avversi nei pazienti che non erano deceduti o che hanno avuto uno STEMI durante i primi 3 mesi dopo lo stent, la durata raccomandata di una terapia duplice antiaggregante nel 2003 in pazienti che hanno ricevuto uno stent medicato con sirolimus.

Prima dell'aprile 2003, sono stati impiantati soltanto stent metallici, ma, nell'arco di 6 mesi dall'approvazione degli stent ad eluizione di sirolimus da parte dell'FDA, oltre il 60% degli stent era rappresentato da stent medicati. Fino al giugno 2004, circa 3 mesi dopo l'approvazione dello stent ad eluizione di paclitaxel, quasi il 90% dei pazienti stava ricevendo uno stent medicato.

Da ottobre 2002 a marzo 2003, 38.917 i pazienti hanno ricevuto almeno 1 stent coronarico, tutti di tipo metallico, rappresentando la coorte di stent non medicati di confronto.

Da settembre a dicembre 2003, 28.086 i pazienti hanno ricevuto almeno 1 stent coronarico. Di questi, 17.275 (61,5%) hanno ricevuto uno stent medicato e 10.811 (38,5%) uno stent metallico.

I pazienti avevano, in media, 75 anni, erano nel 41% dei casi donne, nell'11% Afro-americani, nel 10% avevano una storia di IM oppure erano affetti da insufficienza cardiaca congestizia (8% dei casi), vasculopatia (12%), pneumopatia (13%), diabete (25%) e cancro (4%).

Durante i 2 anni di osservazione, il 22,8% dei pazienti nella coorte con stent metallici ha subito una rivascolarizzazione (20% PCI; 4,2% CABG, non mutuamente esclusivi) nell'arco di 228,7 giorni in media mentre, nella coorte di pazienti con stent medicati, il 19% ha subito una rivascolarizzazione (17,1% PCI; 2,7% CABG, non mutuamente esclusivi) nell'arco di 214,8 giorni in media.

Rispetto agli stent metallici, nella coorte con stent medicati, è stato osservato un rischio di PCI statisticamente inferiore ( $p < 0,001$ ): 9,7% vs 10,8% a 6 mesi; 13,1% vs 15,2% a 12 mesi e 17,1% vs 20% a 24 mesi. Il rischio di CABG era statisticamente superiore con gli stent metallici, rispetto a quelli medicati: 0,7% vs 0,5% a 3 mesi, 1,9% vs 1% a 6 mesi, 2,9% vs 1,7% a 12 mesi e 4,2% vs 2,7% a 24 mesi.

Sono state osservate piccole differenze nelle indicazioni della rivascolarizzazione tra i due gruppi ( $p = 0,001$ ). In misura minore era associata a STEMI (3,4% stent medicati vs 3,9% stent metallici) e IM senza innalzamento del tratto ST (4,3% vs 5,6%), mentre la rivascolarizzazione era maggiormente dovuta ad angina stabile cronica o ad altri sintomi (92,3% vs 90,6%).

Non sono state rilevate differenze significative nella mortalità tra stent medicati e metallici: 1,4% vs 1,4% a 3 mesi, 2,5% vs 2,5% a 6 mesi, 4,3% vs 4,5% a 12 mesi e 8,4% vs 8,4% a 24 mesi di follow-up.

Il rischio di STEMI era statisticamente inferiore nella coorte trattata con stent medicati vs metallici: 0,7% vs 0,9% a 3 mesi, 1% vs 1,3% a 6 mesi, 1,4% vs 1,8% a 12 mesi e 2% vs 2,4% a 24 mesi di follow-up, sebbene il beneficio a 2 anni fosse limitato (0,4%).

I risultati dell'analisi per sottogruppi erano simili a quelli delle coorti totali. In 2 anni di follow-up, il rischio di rivascolarizzazione risultava statisticamente inferiore nella coorte trattata con stent medicati rispetto a quelli metallici, in tutti i sottogruppi: donne (HR 0,80; 95% CI 0,76-0,85) e uomini (HR 0,83; 0,79-0,86), pazienti con più di 75 anni di età (HR 0,81; 0,77-0,85) e con meno di 75 anni (HR 0,83; 0,79-0,87), afro-americani (HR 0,88; 0,75-1,04) e altre etnie (HR 0,81; 0,79-0,84), pazienti con diabete (HR 0,80; 0,76-0,86) e senza diabete (HR 0,82; 0,79-0,86).

La mortalità e il rischio di STEMI erano inferiori nella coorte con stent medicati, ma non in modo statisticamente significativo.

Tre mesi dopo PCI, una parte dei pazienti con stent medicati ha sospeso la duplice terapia antiaggregante, con un'esposizione ad un aumento del rischio associato allo stent che poteva essere mitigato da una terapia antiaggregante aggressiva.

I trial randomizzati condotti sugli stent erano disegnati per confrontare l'efficacia di quelli medicati con quelli metallici nella prevenzione della restenosi. Per rilevare le differenze nella trombosi dello

stent e per valutare meglio l'uso approvato e off-label, possono essere più utili gli studi osservazionali. Pertanto, i risultati di questo studio sono stati confrontati con quelli di altri studi osservazionali. Uno studio che ha utilizzato il registro italiano dell'Emilia Romagna (Marzocchi A et al. *Circulation* 2007; 115: 3181-8) su 10.629 pazienti (28,8% stent medicati) ha riportato un'incidenza di rivascolarizzazione a 2 anni pari al 9,1% nei pazienti con stent medicati vs 12,9% con stent metallici (HR aggiustato 0,68; CI 95% 0,57-0,80).

Nel registro svedese (Daemen J et al. *Lancet* 2007; 369: 667-78) su 19.771 pazienti (30,5% con stent medicati), l'incidenza di rivascolarizzazione a 3 anni era pari a 15,2% per gli stent medicati vs 16,5% per quelli metallici (HR aggiustato 0,84; 0,77-0,92).

Nel registro dell'Ontario (Tu JV et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 1393-402), su 3.751 coppie di pazienti con stent medicati o metallici, l'incidenza di rivascolarizzazione era rispettivamente pari a 7,4% e 10,7% (p<0,001).

Lo studio riportato presenta diversi limiti. Non è stato possibile calcolare l'incidenza reale di trombosi dello stent associata a stent medicati vs metallici in quanto i dati amministrativi non contengono i dettagli dell'anatomia delle coronarie e le procedure necessarie per controllare tutti i bias di selezione nell'impiego dei due tipi di stent. Non sono disponibili i dati sull'uso di farmaci e non è stato possibile valutare direttamente l'influenza della duplice terapia antiaggregante su tali risultati. Non è stato possibile inoltre rilevare un aumento degli eventi avversi nella coorte con stent medicati dopo 3 mesi di osservazione quando si sconsiglia di utilizzare una tienopiridina.

Inoltre i risultati dello studio sono limitati all'esperienza con stent ad eluizione di sirolimus ma non di paclitaxel. Avendo escluso i pazienti che si sono presentati con uno STEMI, rimane da stabilire se gli stent medicati, rispetto a quelli metallici, possono essere associati ad un miglioramento degli outcome in questo ambito.

La popolazione selezionata aveva almeno 65 anni di età con un primo intervento di rivascolarizzazione. I risultati inoltre potrebbero essere alterati dalle differenze tra la coorte in studio e altre popolazioni di pazienti affetti da patologie e caratteristiche procedurali predittive di eventi avversi a seguito di intervento percutaneo o differenze nell'uso di antiaggreganti o resistenza ad essi.

I risultati dello studio suggeriscono che in 2 anni di follow-up, nei pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico non in urgenza, gli stent medicati riducono l'incidenza di rivascolarizzazione e non determinano aumento della mortalità o del rischio di STEMI.

Anche se altri dati possono suggerire un aumento del rischio di trombosi dello stent a seguito di impianto di dispositivi medicati, non è stato possibile evidenziare esiti avversi sulla salute dei pazienti.

**Conflitto di interesse:** gli autori hanno ricevuto finanziamenti da Guidant Endovascular Systems, Abbott Vascular, Tryton Medical Inc.

**Parole chiave:** stent medicati/metallici, PCI, CABG.

#### Riferimento bibliografico

Malenka DJ et al. Outcomes following coronary stenting in the era of bare-metal vs the era of drug-eluting stents. *JAMA* 2008; 299: 2868-76.

---

**Il prossimo numero di SIF – Farmaci in evidenza (n°20) uscirà  
il primo settembre - Buone Vacanze !**

---

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

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

Direttore	Prof 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 Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Sara Castiglia (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott. Alessandro Oteri (Università di Messina) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Lorenza Rattazzi (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Gianluca Trifirò (Università di Messina) Dott.ssa Chiara Zoppellaro (Università di Padova)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

**RICEZIONE NEWSLETTER**

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