



Newsletter numero 122 del 01.05.2013

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

- I corticosteroidi per diminuire la mortalità dei pazienti con tubercolosi: una revisione sistematica e metanalisi
- Uso di statine ad alta potenza e tasso di ospedalizzazione per danno renale acuto: analisi osservazionale, retrospettiva, multicentrica di database amministrativi
- Aderenza alla terapia endocrina adiuvante, recidiva del carcinoma mammario e mortalità: uno studio di coorte
- Terapia dell'emicrania negli adolescenti: un'analisi sistematica di studi clinici sull'uso di triptani negli adolescenti
- Aggiunta di rituximab alla chemioterapia con regime EPOCH e in pazienti affetti da linfoma a cellule B del mediastino primitivo: i risultati di uno studio prospettico di fase 2
- Aumento della mortalità in pazienti in terapia con digossina: analisi dello studio AFFIRM
- Terapie del diabete mellito di tipo 2 basate sul *Glucagon-like Peptide 1* (GLP-1) e rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta: studio caso-controllo
- "Romper il ghiaccio" nel lupus eritematoso sistemico (LES): belimumab, una nuova e promettente terapia

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- I vantaggi di un percorso unificato per l'ideazione di nuovi dispositivi medici negli Stati Uniti: il consorzio per l'innovatività (MDIC)
- Cinque anni di *follow-up* dello studio clinico ENDEAVOR IV di valutazione degli *stent* a eluizione di zotarolimus rispetto quelli a eluizione di paclitaxel
- Tassi di infezione in pazienti sottoposti ad artroplastica primaria del ginocchio che presentano un precedente dispositivo di fissaggio ortopedico

I corticosteroidi per diminuire la mortalità dei pazienti con tubercolosi: una revisione sistematica e metanalisi

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'impiego dei corticosteroidi nella cura della tubercolosi, in modo routinario e in associazione ai farmaci antitubercolari, rimane una questione ancora aperta. I risultati di precedenti studi dimostrano chiari benefici sulla mortalità in caso di meningite tubercolare, effetti statisticamente non significativi in caso di pericardite tubercolare e possibili effetti benefici a breve termine in caso di tubercolosi polmonare.

Scopo dello studio è stato valutare l'effetto degli steroidi sulla mortalità attribuibile a tutte le forme di tubercolosi.

I dati sono stati ricercati interrogando il *Cochrane Infection Diseases Group trial register*, il *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, Medline, Embase e il *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*. La ricerca è stata condotta utilizzando i termini "tuberculosis" e "corticosteroids" e termini correlati (compresi i nomi di specifici steroidi). Sono stati inclusi tutti gli studi randomizzati e controllati e quelli quasi-randomizzati pubblicati prima del 6 settembre 2012. Poiché molti studi sono stati condotti prima che fosse riconosciuto l'importanza della randomizzazione, sono stati inclusi anche i *trial* non randomizzati. Eleggibili sono stati tutti gli studi che hanno incluso pazienti con qualsiasi forma di tubercolosi. Non è stato posto alcun limite per gruppi di età, contesto, tipo di malattia o di comorbidità. L'intervento è stato un corticosteroide confrontato o a un placebo oppure a nessun corticosteroide. È stata inoltre considerato l'impiego della corticotropina perché, aumentando la produzione e il rilascio di corticosteroidi endogeni, esso agisce come un trattamento con corticosteroidi. L'*outcome* sono stati i decessi da tutte le cause nel corso del trattamento e fino ad almeno 12 mesi di *follow-up*.

Sono stati identificati 41 studi (3560 pazienti che hanno ricevuto steroidi e 2982 controlli) che hanno soddisfatto i criteri d'inclusione: diciotto studi condotti su pazienti con tubercolosi polmonare, nove su pazienti con meningite tubercolare, sette su pazienti con pleurite tubercolare, sei su pazienti con pericardite tubercolare e uno su pazienti con peritonite tubercolare. Tutti gli studi sono stati condotti presso centri ospedalieri. La qualità metodologica è risultata variabile e spesso non ben riportata. Molti studi non hanno riportato i dettagli sulle modalità di allocazione. Molti sono stati descritti come studi in doppio o in triplo cieco, ma il mascheramento non sempre è stato adeguatamente descritto. Gli steroidi, i loro dosaggi e le durate d'impiego sono risultati molto variabili. Il prednisolone è stato impiegato in ventuno studi e in genere sempre *per os*; il dosaggio è stato 4-60 mg/die e la durata 30 giorni-15 settimane. Il prednisone è stato impiegato in nove studi (dosaggi 0,75 mg/kg/die-60 mg/die e durata 9-17 settimane). Il metilprednisolone è stato impiegato in due studi: in uno *per os* 48 mg/die, 4 settimane e nell'altro i.v. 1 g/die se il peso era >50 kg, altrimenti 20 mg/kg, 5 giorni. Il desametasone è stato impiegato in cinque studi (tutti su pazienti con meningite tubercolare; dosaggio 2,25 mg/die-16 mg/die e durata 4-8 settimane). La corticotropina i.v. è stata impiegata in cinque studi: in tre al dosaggio 200-300 mg/die, in uno a 60 UI ogni 4 giorni, poi diminuito in 13 settimane e in uno tramite infusione per 16 h i giorni 11-14 a 0,5 unità/kg fino a un massimo di 50 unità (non è stata definita il significato di unità). L'idrocortisone è stato impiegato in due studi: in uno a 4 mg/kg ogni 24 h e nell'altro a 150-250 mg. Il triamcinolone è stato impiegato in due studi: in uno a 0,11 mg/kg, con diminuzione graduale in 10 settimane e nell'altro come triamcinolone esacetone 200 mg somministrato per via intrapericardica). In tutti i casi in cui è stato impiegato più di uno steroide gli autori stessi dei *trial* o gli autori del presente studio hanno combinato i dati dei bracci steroidi, dato che non sono state rilevate significative differenze nei risultati sulla mortalità o sugli altri *outcome* riportati.

Per ogni sistema d'organo della tubercolosi la mortalità è risultata più bassa tra i pazienti che hanno ricevuto un qualsiasi steroide: la diminuzione della mortalità complessiva con gli steroidi è stata del 17% (*Risk Ratio* [RR] 0,83, IC 95% 0,74-0,92). Non è stata notata alcuna eterogeneità significativa tra gli studi sia entro sia tra i sistemi d'organo. I valori dell' I^2 entro i sistemi sono stati: tubercolosi polmonare 14%, meningite tubercolare 12%, pericardite tubercolare 0% (pleurite tubercolare non calcolabile); tra i sistemi d'organo 0%.

Sono poi stati analizzati come un sottogruppo i risultati degli studi che hanno impiegato regimi antitubercolari contenenti la rifampicina che sono più efficaci rispetto a quelli più vecchi. Per la tubercolosi polmonare, solo cinque dei diciotto studi identificati hanno avuto luogo dopo l'introduzione dei regimi contenenti rifampicina, e di questi uno, che ha incluso pazienti con tubercolosi polmonare e infezione da HIV, ha riportato qualche decesso. Il RR della mortalità ricavato dai risultati di questo studio è stato 1,23 (0,64-2,34). Il RR complessivo per la mortalità dai primi studi che hanno arruolato pazienti con tubercolosi polmonare e che hanno impiegato regimi privi della rifampicina è stato 0,57 (0,34-0,97). Dopo l'esclusione di un piccolo *trial* nel quale sono state esclusi tutti i decessi avvenuti poco dopo la randomizzazione, il RR complessivo per questi primi *trial* sulla tubercolosi polmonare è stato 0,72 (0,40-1,29).

Per la meningite e la pericardite tubercolare non sono emerse differenze sostanziali tra i risultati stratificati in base ai regimi antitubercolari (con o senza rifampicina). Per la meningite tubercolare, il RR raggruppato da tre studi che hanno impiegato regimi antitubercolari senza rifampicina è stato 0,84 (0,70-1,01), mentre quello da sei studi che hanno impiegato regimi antitubercolari contenenti rifampicina 0,85 (0,72-1,01). Per la pericardite tubercolare il RR raggruppato da due studi che hanno impiegato regimi antitubercolari senza rifampicina è stato 0,85 (0,29-2,45), mentre quello da quattro studi che hanno impiegato regimi antitubercolari contenenti rifampicina 0,61 (0,37-0,99).

La diminuzione complessiva del rischio di morte raggruppando i dati dei ventuno studi che hanno impiegato regimi antitubercolari contenenti rifampicina (2651 pazienti: 1344 che hanno ricevuto steroidi e 1307 controlli), indipendentemente dal sistema d'organo, è stata molto simile a quella di tutti i quarantuno *trial* (0,85; 074-0,98; I^2 21%).

I corticosteroidi potrebbero diminuire la mortalità in tutte le forme di tubercolosi, compresa la tubercolosi polmonare. Tuttavia sono necessarie ulteriori evidenze dato che solo pochi studi hanno valutato l'effectiveness dei corticosteroidi in pazienti con tubercolosi polmonare.

Il punto di forza di questa revisione è il fatto di aver incluso gli studi identificati attraverso un'ampia ricerca condotta senza limiti né sulla lingua né sulla data di pubblicazione. Inoltre, sono stati esaminati i benefici per tutte le forme di tubercolosi. Questo è importante specialmente per la tubercolosi polmonare, per la quale le evidenze disponibili sono datate e largamente ignorate sia nelle recenti linee guida sia nella definizione delle priorità di ricerca. I limiti sono correlati agli studi selezionati, che generalmente sono stati di piccole dimensioni e condotti molti anni fa, quando la descrizione dei metodi era meno accurato di oggi. Ciononostante, quasi tutti gli studi inclusi sono stati randomizzati e hanno avuto un basso tasso di perdita al *follow-up* per la valutazione della mortalità. Pochi hanno avuto una potenza adeguata e molti non hanno impiegato le moderne terapie antitubercolari di associazione, in particolare i regimi contenenti rifampicina. Tuttavia l'analisi ha dimostrato l'assenza di sostanziali differenze in termini di mortalità tra gli studi più datati e quelli più recenti.

Guy E. Thwaites, nell'editoriale di accompagnamento, sottolinea che sebbene i risultati di questo studio siano potenzialmente di grande significato clinico, essi devono essere interpretati con cautela. Infatti, i ricercatori hanno analizzato in totale 761 decessi da tubercolosi: 536 (70%) di pazienti con meningite tubercolare e 607 (80%) aggiungendo quelli dei pazienti con pericardite tubercolare. Pertanto la grande maggioranza dei dati a supporto dell'impiego dei corticosteroidi proviene da questi due sottotipi di tubercolosi. Gli autori dell'analisi suggeriscono che il beneficio sulla sopravvivenza possa essere assunto per tutte le forme di tubercolosi, dato che i test di eterogeneità sembrano dimostrare l'assenza di una significativa interazione tra siti di malattia ed effetto dei corticosteroidi. Tuttavia, questi test non sono molto sensibili visto il numero relativo basso di decessi tra i pazienti con la malattia polmonare. In aggiunta, l'aver considerato la morte come unico *outcome* rende difficile l'interpretazione dei risultati. La patologia che conduce a morte i pazienti con meningite o pericardite tubercolare è differente da quella dei pazienti con tubercolosi polmonare. L'aumento incontrollato della pressione intracranica, l'infarto cerebrale e l'idrocefalo severo sono le cause di molte morti di pazienti con meningite tubercolare; il tamponamento cardiaco o la costrizione del pericardio severa possono essere fatali per i pazienti con pericardite tubercolare. Differentemente, i pazienti con tubercolosi polmonare potrebbero morire per emorragia polmonare e insufficienza respiratoria secondaria a malattia severa del parenchima. Il modo in

cui i corticosteroidi prevengono la morte in ciascuna di queste circostanze è probabilmente differente, sebbene largamente sconosciuto. Di recente è stato dimostrato che un polimorfismo del gene che codifica per la *leukotriene A4 hydrolase* (LTA4H), che determina il bilancio tra eicosanoidi pro- e anti-infiammatori, influenza la suscettibilità agli *outcome* per la meningite tubercolare. Inoltre, è stato dimostrato in una popolazione vietnamita che i corticosteroidi diminuiscono la mortalità solo dei pazienti omozigoti per l'allele maggiore *LTAA4H* e con un iper-infiammazione come fenotipo, mentre sembrano essere peggiorativi per i pazienti con ipo-infiammazione come fenotipo. Questi dati forniscono un supporto all'ipotesi di un comune "meccanismo protettivo" dei corticosteroidi in tutte le forme di tubercolosi. Tuttavia, pur considerati assieme ai risultati di questa revisione sistematica e metanalisi, essi sono troppo preliminari per portare a cambiamenti delle linee guida di trattamento esistenti. Piuttosto, essi servono da stimolo a nuovi studi randomizzati specificatamente indirizzati a valutare i corticosteroidi nel trattamento della tubercolosi polmonare.

Parole chiave: corticosteroidi, tubercolosi, revisione sistematica e meta-analisi.

Riferimento bibliografico:

Critchley J.A., et al. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13: 223-237.

Thwaites GE. Adjunctive corticosteroids for all forms of tuberculosis? *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13: 186-188.

Uso di statine ad alta potenza e tasso di ospedalizzazione per danno renale acuto: analisi osservazionale, retrospettiva, multicentrica di database amministrativi

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Alcuni studi hanno dimostrato che l'uso di statine può portare ad effetti avversi a livello renale. Non è chiaro se la terapia con questi farmaci sia associata in modo specifico ad un danno renale acuto. Considerato che alcuni dati precedenti ipotizzavano una relazione dose-effetto, l'intento degli autori è stato quello di confrontare statine ad alta e bassa potenza. Il vantaggio principale di utilizzare pazienti esposti a statine a bassa potenza come gruppo di controllo era quello di eliminare un numero sostanziale di confondenti per l'indicazione. Questo confronto inoltre potrebbe essere istruttivo per i casi in cui l'utilizzo delle statine è supportato dall'evidenza di un beneficio sulla mortalità complessiva (ad esempio pazienti con pregresso infarto del miocardio), ma dove il beneficio ulteriore ottenuto con l'utilizzo di quelle ad alta potenza vs bassa potenza è discutibile.

Lo scopo dello studio è quello di quantificare l'associazione tra danno renale acuto e uso di statine ad alta potenza rispetto a statine a bassa potenza, in pazienti con e senza nefropatia cronica.

Si tratta di un'analisi osservazionale retrospettiva, compiuta su database amministrativi sanitari di sette province Canadesi, del Regno Unito (*General Practice Research Database*) e degli Stati Uniti (*Caremark-Medicare database*). La popolazione in studio era costituita da pazienti di età ≥ 40 anni, trattati *ex-novo* con statine tra il 1 gennaio 1997 e il 30 aprile 2008. In tre province erano disponibili solo i dati di pazienti di età ≥ 65 anni e quattro dei database sono stati istituiti dopo il 1997. I dati sulle prescrizioni dovevano includere almeno: il principio attivo, la quantità o i giorni garantiti di trattamento e la data di dispensazione. Nel caso del Regno Unito, sono state registrate le prescrizioni anziché i farmaci effettivamente dispensati. È stata condotta un'analisi *as treated**, con un disegno caso-controllo *nested*. La terapia è stata considerata "nuova" se nell'anno precedente non erano stati dispensati ipocolesterolemizzanti o niacina. La data di prescrizione della statina è stata considerata quella di ingresso nella coorte. Sono stati definiti trattamenti con statine a elevata potenza: rosuvastatina ≥ 10 mg, atorvastatina ≥ 20 mg, simvastatina ≥ 40 mg; tutti gli altri sono stati considerati trattamenti con statine a bassa potenza. La categorizzazione si è basata su una revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati e controllati che hanno quantificato

l'effetto delle statine sulle concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL (bassa potenza: riduzione LDL <45%; alta potenza: ≥45%). I criteri di esclusione dello studio erano: età <40 anni (<66 anni, nelle provincie che avevano solo dati di pazienti più anziani), pazienti appartenenti a quel sistema sanitario da meno di un anno, che avevano ricevuto un qualsiasi ipocolesterolemizzante o erano stati sottoposti a dialisi nell'anno precedente. In ogni giurisdizione, i pazienti eleggibili sono stati suddivisi in coorti con o senza nefropatia cronica, a seconda che avessero avuto o meno ≥1 ricovero o riscontro clinico di nefropatia cronica, non dialisi-dipendente, nei tre anni precedenti.

L'*outcome* principale era il tasso relativo di ospedalizzazione per danno renale acuto, definito utilizzando un algoritmo validato, altamente specifico.

Per tutti i pazienti è stato stimato un *high dimensional propensity score* (hdPS)**. In aggiunta alle 500 covariate selezionate che più frequentemente inducono *bias* nel modello di *propensity score*, sono state aggiunte le seguenti: anno di ingresso nella coorte, ospedalizzazione, prescrizione di test di laboratorio, dispensazione >4 farmaci, >4 visite mediche, ipertensione, ipercolesterolemia, vasculopatia periferica, scompenso cardiaco congestizio, ferita o avvelenamento, tutte se presenti nell'anno precedente l'ingresso nella coorte. Con la regressione logistica si è stimata la probabilità predetta di esposizione a statine ad alta potenza vs a bassa potenza, condizionata da tutte le covariate considerate. In ogni coorte è stato definito il termine del *follow-up* al verificarsi del primo tra i seguenti eventi: danno renale acuto, decesso, emigrazione, 24 mesi di trattamento con statine, dispensazione di cerivastatina o 31 marzo 2010. La data indice è stata considerata quella del ricovero per danno renale acuto. Ogni caso è stato appaiato a 10 controlli dello stesso sesso ed età (± 1 anno se disponibili, altrimenti ± 5 anni), entrati nella stessa coorte nei 90 giorni precedenti o seguenti l'ingresso del caso. Mediante regressione logistica condizionale (che considerava l'appaiamento per età, sesso, data di ingresso nella coorte), sono stati stimati gli *odds ratio* (OR) appaiati per tre durate mutualmente esclusive di esposizione corrente al trattamento (≤ 120 , 121-365, 366-730 giorni) e per l'esposizione passata (nessuna esposizione entro 120 giorni dalla data indice). I pazienti che hanno ricevuto entrambi i tipi di statine nella stessa categoria di esposizione corrente o nel passato sono stati classificati come riceventi statine ad alta potenza. Gli OR sono stati riportati come rischio relativo (RR) e aggiustati per i fattori confondenti. Inoltre sono state valutate le potenziali interazioni delle statine con tre categorie di farmaci: antibiotici macrolidi, fibrati e bloccanti dei canali del calcio. Sono state anche condotte analisi di coorte "fixed", dove la categoria di esposizione a statine è stata definita dalla prescrizione al momento dell'ingresso nella coorte. Ci si aspettava che queste stime fossero distorte verso l'ipotesi nulla, perlopiù a causa della riduzione del rischio per non aderenza al trattamento e per l'aumento della dose. In questa analisi, l'hdPS ha stimato gli effetti per 180 giorni di *follow-up* anziché due anni. Tutte le analisi sono state condotte indipendentemente nei vari siti e tenute segrete fino alla conduzione della meta-analisi.

Tra i 2067639 pazienti in studio (età media 68 anni; 50% donne; 59636 con nefropatia cronica), 673410 (33%) hanno ricevuto statine ad alta potenza. Le caratteristiche al basale dei pazienti con simile *propensity score* erano confrontabili. Entro 120 giorni dall'inizio del trattamento con statine ci sono stati 4691 ricoveri per danno renale acuto in pazienti senza nefropatia cronica e 1896 fra quelli con la patologia. Nelle provincie Canadesi per i pazienti di età <65 anni, il rischio di ospedalizzazione per danno renale acuto a 6 mesi, in pazienti senza nefropatia cronica, trattati con statine a bassa potenza, variava fra 1,2-1,4 e 3,5 per 1000 pazienti. Il rischio corrispettivo nel database del Regno Unito era 1,0 per 1000. Nelle restanti giurisdizioni con dati di pazienti di età >65 anni, il rischio era 3,1 (Canada) e 4,0 (Stati Uniti) per 1000 pazienti. I tassi erano decisamente più elevati in pazienti con storia di nefropatia cronica: 23-45 per 1000 in Canada, 10 nel Regno Unito e 63 negli Stati Uniti.

I pazienti non nefropatici cronici che hanno assunto statine ad alta potenza avevano una maggiore probabilità, pari al 34%, di essere ricoverati per danno renale acuto, nei primi 120 giorni di terapia, rispetto a quelli trattati con statine a bassa potenza (*fixed effect rate ratio* 1,34, IC 95%: 1,25-1,43). L'effetto veniva attenuato dal prolungarsi dell'esposizione. Il tasso di ospedalizzazione non aumentava in modo significativo in pazienti con nefropatia cronica (1,10, 0,99-1,23). Il χ^2 test per l'eterogeneità non era significativo in alcuna meta-analisi, eccetto che per l'uso passato dei farmaci in pazienti con nefropatia cronica, quindi ha confermato la validità dell'associazione osservata nei vari centri partecipanti. Non è stata individuata interazione significativa delle statine con antibiotici macrolidi, bloccanti dei canali

del calcio e fibrati. L'analisi di coorte "fixed" ha inoltre dimostrato un aumento significativo del rischio di danno renale acuto entro 6 mesi dall'inizio del trattamento con statine in entrambi i gruppi di pazienti con e senza nefropatia cronica.

L'analisi *as treated* ha permesso la quantificazione del rischio in relazione alla durata dell'esposizione ai farmaci e ha dimostrato che il rischio restava elevato per almeno due anni. È stato stimato che sarebbe necessario trattare con statine ad alta potenza 1700 pazienti non nefropatici per 120 giorni per causare un'ospedalizzazione aggiuntiva per danno renale acuto rispetto a quelle causate da statine a bassa potenza. Il numero è abbastanza grande da non permettere di individuare l'associazione in *trial* clinici randomizzati. Tuttavia, gli autori sottolineano che la definizione di danno renale acuto era molto specifica e probabilmente ha escluso alcuni casi lievi, determinando una sottostima del rischio. Sono necessari ulteriori studi per determinare il meccanismo biologico del danno renale da statine; gli autori ipotizzano il coinvolgimento di: rabdomiolisi, soppressione del coenzima Q10 o un effetto pleiotropico.

In conclusione, l'uso di statine ad alta potenza è associato a un'aumentata ospedalizzazione per danno renale acuto, rispetto alle statine a bassa potenza. L'effetto sembra essere maggiore nei primi 120 giorni di terapia e rimanere elevato per almeno due anni.

Parole chiave: statine; danno renale acuto; studio osservazionale retrospettivo.

Conflitti di interesse

Due degli autori collaborano a vario titolo con industrie farmaceutiche.

Riferimento Bibliografico:

Dormuth CR et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013, 18;346:f880. doi: 10.1136/bmj.f880.

Note

***Analisi as treated:** i pazienti sono analizzati in base al trattamento effettivamente ricevuto.

** **hdPS:** il propensity score è la probabilità di esposizione a un trattamento, condizionata dalle caratteristiche al basale dei soggetti. Si utilizza per l'aggiustamento dei risultati negli studi osservazionali, in base ai bias di confondimento. L'algoritmo mette in ordine di importanza migliaia di variabili farmacologiche, diagnostiche, procedurali, demografiche, in base al potenziale di causare distorsioni moltiplicative delle stime di un'associazione esposizione-outcome. Le 500 variabili più probabilmente responsabili di bias vengono incluse in un propensity score model, stimato utilizzando la regressione logistica.

Aderenza alla terapia endocrina adiuvante, recidiva del carcinoma mammario e mortalità: uno studio di coorte

A cura della Dott.ssa Martina Fragni

Alle donne affette da carcinoma mammario (*Breast Cancer*, BC) primitivo, positivo per i recettori estrogenici e progestinici, viene fortemente raccomandata una terapia endocrina adiuvante, della durata di cinque anni. I trattamenti con gli inibitori dell'aromatasi (*Aromatase Inhibitor*, AI) e il tamoxifene si sono dimostrati efficaci nel ridurre la frequenza di recidiva tumorale e la mortalità nelle pazienti in post-menopausa; simile risultato è stato ottenuto con tamoxifene anche in pre- e peri-menopausa. In uno studio precedente è stato dimostrato che esiste un'associazione tra bassa aderenza al trattamento con tamoxifene ($\leq 80\%$) e aumento del rischio di mortalità da tutte le cause (*Br J Cancer* 99:1763-1768, 2008). In questo studio è stata ampliata l'analisi, considerando pazienti sottoposte a terapia endocrina adiuvante, con un *follow-up* più lungo.

Obiettivo di questo studio è stato descrivere l'utilizzo della terapia endocrina, includendo l'aderenza e la persistenza al trattamento con tamoxifene e AI, e analizzare l'associazione tra l'utilizzo della terapia endocrina e il rischio di morte da tutte le cause, la mortalità per carcinoma mammario e la recidiva di malattia, considerando fattori demografici e clinici.

È stato eseguito uno studio retrospettivo di coorte includendo donne affette da carcinoma mammario, diagnosticato da gennaio 1993 a dicembre 2008, residenti nel Tayside, in Scozia. Le covariate dell'analisi hanno compreso: età, tempo intercorso tra diagnosi e primo trattamento, *follow-up* fino al 31 dicembre 2008, recidiva tumorale, condizioni di vita (*Scottish Index of Multiple Deprivation, SIMD**), comorbidità (*Charlson's Index*), caratteristiche cliniche del tumore (TNM) e presenza/assenza dei recettori per gli estrogeni (*estrogen receptor, ER*). Per ogni paziente è stata analizzata l'aderenza alla terapia endocrina per cinque anni, assumendo come *cut-off* 80%. La persistenza è stata misurata come intervallo di tempo tra la prescrizione e un'interruzione del trattamento superiore a 180 giorni. Lo studio ha previsto tre *outcome* primari: mortalità per tutte le cause, morte per carcinoma mammario e recidiva tumorale.

Sono state reclutate 4815 pazienti, il 4% è stato però escluso in quanto alcune di esse avevano sviluppato la neoplasia prima del 1993, altre erano state sottoposte a una terapia endocrina sei mesi prima della diagnosi e altre erano affette da carcinoma duttale *in situ*. L'età media delle pazienti incluse nello studio è stata 63 anni (*range*: 52-74), per il 69% il *follow-up* è stato di almeno 5 anni. Le pazienti non sottoposte a terapia endocrina adiuvante sono risultate essere 1258 (27%), tra queste non ci sono state differenze significative nella qualità di vita ($p=0,314$), nella comorbidità ($p=0,564$) e nello stato menopausale ($p=0,073$). Delle rimanenti 3361 pazienti, 512 (15%) sono state trattate con AI e 2849 (85%) con tamoxifene. Durante la terapia, il 20% delle 512 ha cambiato farmaco, assumendo tamoxifene e il 22% delle 2849 in terapia con tamoxifene lo ha sostituito con un AI. Dal primo al quinto anno di terapia si è riscontrato un calo progressivo dell'aderenza, rispettivamente del 90%, 82%, 77%, 59% e del 51%. Una maggiore aderenza è stata misurata tra le pazienti più anziane ($p<0,0001$) e tra quelle che avevano iniziato la terapia con AI ($p=0,001$), nessuna differenza significativa è stata ottenuta analizzando le altre covariate. Le pazienti con bassa aderenza sono state 576 (17%), di queste 266 (46%) sono morte durante il *follow-up*, mentre quelle con elevata aderenza sono state 2785 (83%), di quest'ultime ne sono morte 928 (33%). Tutti i dati raccolti sono stati analizzati con tre modelli multivariati, aggiustati per tutti i fattori considerati. Il primo modello ha evidenziato un'associazione tra bassa aderenza alla terapia e aumentato rischio di morte da tutte le cause (*Hazard Ratio, HR*=1,199; IC 95% 1,030-1,396; $p=0,019$). Il secondo modello ha dimostrato che le pazienti con aderenza alla terapia per cinque anni hanno avuto un minore rischio di morte per carcinoma mammario, rispetto a quelle che hanno seguito la terapia solo per tre anni; inoltre tale rischio è risultato maggiore in relazione all'età, alle caratteristiche cliniche del tumore, all'assenza di ER e al tempo passato prima dell'inizio del trattamento. Il terzo modello di analisi ha valutato l'associazione tra aderenza alla terapia e recidiva tumorale. I casi di recidiva registrati sono stati 552, di cui 123 (30%) in pazienti con bassa aderenza e 429 (15%) con aderenza elevata; questa associazione è risultata significativa solo nel confronto dell'aderenza nei cinque anni con quella nei tre anni. La terapia con AIs solo o in seguito al trattamento con tamoxifene, è risultata essere associata ad un aumentato rischio di mortalità e di recidiva. Le analisi sono state eseguite considerando anche l'anno di diagnosi, ma questo non si è dimostrato essere un indice predittivo significativo, come anche la comorbidità. Invece un migliore stato socio-economico si è dimostrato associato ad una riduzione del rischio di tutte le cause di morte.

Le pazienti affette da carcinoma mammario aderiscono in bassa misura e in modo discontinuo alla terapia endocrina adiuvante, come già precedentemente dimostrato. Una bassa aderenza, sia al trattamento con tamoxifene che con AI, aumenta il rischio di recidiva e la mortalità.

Il significato innovativo di questo studio è rappresentato dalla dimostrazione dell'esistenza di un'associazione tra elevata aderenza alla terapia e *outcome* migliore. Risulta quindi necessario aumentare l'incoraggiamento delle pazienti a seguire la terapia per cinque anni, come prescritto dai clinici. Gli autori stessi sottolineano l'esistenza di un limite nel loro studio: la misura dell'aderenza è stata ricavata basandosi su quanto riferito dalle pazienti stesse, più affidabile sarebbe stata invece un'osservazione diretta dell'assunzione giornaliera dei farmaci. Interessante potrebbe essere approfondire le cause della non aderenza alla terapia. In un noto studio viene riportato che più della metà delle pazienti prese in esame interrompe la terapia in seguito al manifestarsi di effetti collaterali e che questi sono diversi in relazione al trattamento

con tamoxifene o con AI. Si rende quindi necessario svolgere ulteriore lavoro per educare le pazienti ad una migliore gestione degli effetti collaterali.

Parole chiave:

Terapia endocrina adiuvante, carcinoma mammario, studio di coorte.

Conflitto di interesse

Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da diverse Aziende Farmaceutiche.

Bibliografia:

Makubate B et al. Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. Br J Cancer. 2013 Apr 16;108(7):1515-24.

Note:

* *Scottish Index of Multiple Deprivation, SIMD*, è uno strumento di misura della qualità della vita, che attribuisce a zone della Scozia con codice postale diverso un valore, da uno a cinque, secondo il grado di deprivazione.

~*Charlson's Index* è un indice costruito sulla base della presenza in un paziente di 19 diverse patologie traccianti, ciascuna delle quali contribuisce allo score con un punteggio da 1 a 6; la somma dei punteggi da malattie coesistenti viene poi ponderata per l'età.

Terapia dell'emicrania negli adolescenti: un'analisi sistematica di studi clinici sull'uso di triptani negli adolescenti

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'emicrania colpisce dal 6 al 20% degli adolescenti riducendo la loro applicazione nello studio, nel gioco e nello sport. Sebbene diversi trattamenti siano ritenuti efficaci per la profilassi dell'emicrania in questa popolazione, solo almotriptan e rizatriptan hanno avuto l'autorizzazione anche all'uso pediatrico da parte della FDA*, alla luce di un profilo beneficio/rischio favorevole. Un gruppo di ricerca dell'*Office of Pediatric Therapeutics and Centre for Drug Evaluation and Research* della FDA in collaborazione con la *Duke University* ha condotto un'analisi sistematica degli studi clinici sui triptani condotti in età pediatrica sottoposti alla FDA in risposta ad una richiesta scritta emanata dall'agenzia stessa o forniti direttamente dall'azienda che aveva sponsorizzato lo studio.

La presente analisi sistematica si è proposta di fornire una prospettiva storica degli studi clinici sottoposti alla FDA sulla terapia dell'emicrania con triptani nei bambini e adolescenti al fine di analizzare le potenziali cause di fallimento o successo degli studi di efficacia e di migliorarne la qualità.

La ricerca ha interessato tutti gli studi clinici presentati alla FDA nel periodo gennaio 1999 - dicembre 2011, condotti su pazienti in età pediatrica su 5 farmaci già approvati dall'Agenzia stessa per la terapia dell'emicrania negli adulti: zolmitriptan, eletriptan idrobromuro, rizatriptan e almotriptan compresse e sumatriptan succinato spray nasale. Per ogni farmaco erano stati sottoposti almeno uno studio di farmacocinetica e uno di efficacia (due per sumatriptan e rizatriptan). I dati estratti comprendevano disegno dello studio, *endpoint* primari, criteri di eleggibilità e variabili farmacocinetiche per gli studi di farmacologia clinica. Tutti gli studi di efficacia e gli studi di farmacocinetica di quattro dei cinque farmaci sono stati estrapolati del sito della FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>) o dalla letteratura, mentre per lo studio di farmacocinetica su eletriptan, non ancora pubblicato, sono stati richiesti i dati direttamente allo sponsor. Relativamente agli studi di farmacocinetica, sono stati analizzati dosaggi e caratteristiche farmacocinetiche (assorbimento, biodisponibilità e *clearance*) e confrontati tra bambini e adulti.

Fino al 2008, tra i cinque farmaci analizzati solo almotriptan era risultato efficace negli adolescenti con emicrania; in seguito, si è aggiunto anche rizatriptan, grazie ai risultati favorevoli di un secondo studio sottoposto alla FDA nel 2011.

Disegno dello studio e criteri di eleggibilità

Tutti i trial di efficacia erano randomizzati, in doppio-cieco, placebo-controllati e a gruppi paralleli. Lo studio su rizatriptan del 2011, in aggiunta, presentava due fasi e una doppia randomizzazione: nella prima fase, che prevedeva randomizzazione e trattamento, sono stati identificati ed esclusi i pazienti che rispondevano al placebo; i pazienti che non rispondevano al placebo sono stati inclusi nella seconda fase e randomizzati nuovamente al trattamento con rizatriptan o a placebo per l'analisi primaria di efficacia.

I criteri di inclusione non erano uniformi tra i vari studi. Quelli su almotriptan, sumatriptan, zolmitriptan e rizatriptan del 2011 avevano arruolato adolescenti con storia di attacchi di emicrania che duravano almeno quattro ore, nel tentativo di escludere soggetti con storia di risoluzione precoce del mal di testa o di atteso miglioramento rapido e spontaneo. Negli studi su eletriptan e rizatriptan del 1999, non era stato definito alcun limite di durata degli attacchi di emicrania.

Gli adolescenti arruolati negli studi su almotriptan, sumatriptan, rizatriptan 1999 e rizatriptan 2011 presentavano una storia di almeno sei mesi di attacchi di emicrania di intensità da moderata a severa, mentre tale informazione non era specificata negli studi su eletriptan e zolmitriptan. Tutti gli studi condotti fino al 2009 prevedevano un dosaggio fisso di farmaco, con gli stessi intervalli posologici degli adulti, indipendentemente dal peso corporeo, che invece era considerato solo nello studio su rizatriptan del 2011.

Caratteristiche demografiche

I sei studi di efficacia per il trattamento abortivo dell'emicrania in adolescenti presentavano una casistica comune caratterizzata da popolazione prevalentemente femminile (dal 51% al 61%), di etnia caucasica (dal 64% al 92%) ed età media di 14 anni (*range*: 12-17 anni). Le caratteristiche demografiche erano sovrapponibili anche tra gli studi di farmacocinetica.

End Point primari e di efficacia

In generale, gli *endopoint* comprendevano: i) risposta del mal di testa e sollievo dal mal di testa/dolore definiti come risoluzione completa o miglioramento da severo/moderato a lieve, dal basale al termine del trattamento; ii) guarigione dal mal di testa/dolore, definita come risoluzione completa del mal di testa moderato/severo, dal basale al termine del trattamento. Quattro studi su almotriptan, sumatriptan spray nasale-1, zolmitriptan e eletriptan hanno valutato la risposta del mal di testa due ore dopo il trattamento (*endpoint* primario e co-primario), mentre lo studio sul sumatriptan spray nasale-2 ha considerato come *endpoint* primari sia il sollievo dal mal di testa dopo un'ora dal trattamento, sia il sollievo protratto da 1 a 24 ore dopo il trattamento. Entrambi gli studi sul rizatriptan hanno stimato come *endpoint* primario la risoluzione completa del dolore due ore dopo il trattamento. Dagli studi pubblicati prima del 2008, solo almotriptan è risultato significativamente più efficace del placebo (*Intention-to-treat*: 71,8% vs 55,3%, rispettivamente; $p=0,001$). La risposta come sollievo dal dolore dopo 2 ore dal trattamento era più elevata negli adolescenti che negli adulti (71,8% vs 56% alla dose di 6,25 mg; 72,9% vs 64,2% a 12,5 mg). Non sono emerse differenze tra adulti ed adolescenti relativamente alle risposte degli altri farmaci. Rizatriptan, che non era risultato efficace nel primo studio del 1999, ha invece dimostrato un'efficacia terapeutica in quello del 2011. Dal confronto tra i due studi è emerso che la percentuale di pazienti liberi dal dolore a due ore dal trattamento nel gruppo placebo si riduceva del 6% nel secondo studio. In tutti gli studi pediatrici la risposta nel gruppo placebo era risultata molto più alta rispetto al corrispondente valore registrato negli adulti. Un esempio è rappresentato dalla risposta del gruppo placebo in termini di sollievo dal dolore a due ore dal trattamento che variava dal 53 al 57% negli studi pediatrici e dal 15 al 42% in quelli su adulti.

Caratteristiche farmacocinetiche

I dati di farmacocinetica sono stati estrapolati dal *New Drug Application clinical pharmacology*. I dati per almotriptan e zolmitriptan sono stati ottenuti da studi con gruppi di controllo in parallelo simultaneo in cui bambini e adulti erano confrontati direttamente, mentre i dati relativi a sumatriptan e rizatriptan sono stati ricavati da studi con controllo storico.

Negli studi a gruppo di controllo parallelo simultaneo sono utilizzati schemi e metodologie di raccolta campioni per i gruppi di controllo simili per adolescenti e adulti, osservando per entrambi i gruppi un digiuno notturno prima della somministrazione al fine di migliorare il

confronto tra i due gruppi di età. Negli studi con controllo storico, schemi e metodologie erano confrontabili tra i due gruppi, ma sono stati effettuati in tempi differenti. In generale, le caratteristiche farmacocinetiche non differivano significativamente tra adolescenti e adulti, nonostante alcune differenze in numero assoluto per sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan e rizatriptan con una t_{max} e una AUC più elevate negli adolescenti. Il contrario era stato osservato con almotriptan (t_{max} e AUC più basse negli adolescenti rispetto agli adulti).

In linea con precedenti analisi, l'elevata risposta del gruppo placebo rappresenta un ostacolo negli studi clinici di efficacia della terapia dell'emicrania in pediatria. Diverse strategie metodologiche, come includere nello studio solo pazienti con storia di attacchi di emicrania più lunghi (di almeno 4 ore) o selezionare come *endpoint* primario il sollievo dal dolore a 1 ora dopo il trattamento, non risultano efficaci nel ridurre l'alta percentuale di pazienti che rispondono al placebo. Tuttavia, un approccio da considerare per futuri studi clinici di efficacia con lo stesso obiettivo può essere rappresentato dal condurre una seconda fase di randomizzazione dei pazienti che non hanno risposto al placebo, escludendo, quindi, quelli con risposta precoce al placebo.

I risultati di questa analisi sistematica suggeriscono, come sottolineato nell'editoriale di accompagnamento, che l'assenza di evidenza di efficacia non corrisponde all'evidenza di assenza di efficacia. Pur evidenziando l'importanza di preferire farmaci approvati per i bambini nella profilassi dell'emicrania, l'editorialista sostiene che in mancanza di evidenze disponibili o in caso di fallimento terapeutico delle terapie di prima linea, bisogna basare la scelta di un farmaco sulla plausibilità, sulla comprovata efficacia in studi eseguiti sugli adulti e sulla comprovata sicurezza del farmaco nei bambini.

Parole chiave: emicrania, triptani, adolescenti, analisi sistematica.

Riferimenti bibliografici

H. Sun, et al. Migraine therapeutics in adolescents. JAMA Pediatr. 2013;167(3):243-249.

M. Arruda. No evidence of efficacy or evidence of no efficacy. JAMA Pediatr. 2013;167(3):300-302.

Note:

* in Italia la terapia dell'emicrania a base di triptani non è indicata nel bambino/adolescente a causa della mancanza di studi clinici di efficacia specifici in questa popolazione (fonte: Farmadati).

Aggiunta di rituximab alla chemioterapia con regime EPOCH e in pazienti affetti da linfoma a cellule B del mediastino primitivo: i risultati di uno studio prospettico di fase 2

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Sebbene il linfoma a cellule B del mediastino primitivo rappresenti solo il 10% di tutti i casi di linfoma a grandi cellule B con prevalenza nelle donne, esso è particolarmente aggressivo e si manifesta con grandi masse localizzate a livello del mediastino, spesso accompagnate da versamenti pericardici e pleurici. Tale forma tumorale colpisce con minor frequenza siti extralinfonodali, come polmone, rene, tratto gastrointestinale o cervello. Ad oggi, sono disponibili pochi studi prospettici riguardanti questa patologia, ma importanti osservazioni emergono dai dati presenti in letteratura. In primo luogo, nella maggior parte dei casi i pazienti non raggiungono con la sola immunochemioterapia un adeguato controllo del tumore, con la necessità quindi di ricorrere alla radioterapia. Anche con quest'ultima, che è associata a eventi avversi gravi e ad effetto ritardato, il 20% dei pazienti presenta una progressione della malattia. E' stato evidenziato in un precedente studio che il regime chemioterapico con DA-EPOCH (Etoposide, Doxorubicina e Ciclofosfamide con Vincristina e Prednisone, aggiustato per la dose) incide favorevolmente sulla percentuale di sopravvivenza complessiva (79%), senza ricorrere alla radioterapia.

Alla luce di tale evidenza, è stato condotto uno studio in pazienti (non precedentemente

trattati) affetti da linfoma a cellule B del mediastino primitivo sul regime chemioterapico EPOCH con l'aggiunta di rituximab (DA-EPOCH-R) e filgastrim, al fine di valutare l'eventuale miglioramento degli esiti della patologia e necessità di ricorso alla radioterapia.

Lo studio prospettico di fase II non controllato è stato approvato dalla commissione di revisione istituzionale del *National Cancer Institute* (NCI). Lo studio NCI, condotto dal novembre 1999 all'agosto 2012, ha arruolato 51 pazienti con linfoma a cellule B mediastinico primitivo non trattato. L'*endpoint* primario ha compreso la percentuale di remissione completa, la percentuale di sopravvivenza libera da progressione e la tossicità dell'associazione DA-EPOCH-R. I criteri di eleggibilità prevedevano che i pazienti non fossero stati già sottoposti a precedente chemioterapia, avessero una funzionalità d'organo adeguata, un esito negativo al test per l'HIV e, per le donne, che non fossero in stato di gravidanza. La massa mediastinica localizzata doveva essere almeno di 5 cm (*bulky*). Gli esami diagnostici includevano test ematici standard, tomografia assiale computerizzata (TAC) e biopsia del midollo osseo. Qualora indicati, sono stati effettuati controlli sulla funzionalità cardiaca, mediante ecocardiografia, e su eventuali patologie del sistema nervoso centrale, mediante TAC o risonanza magnetica nucleare (RMN). I pazienti hanno ricevuto la chemioterapia EPOCH-R con filgastrim per un periodo corrispondente a 6/8 cicli. La massa tumorale è stata valutata dopo il IV e il VI ciclo. I pazienti che hanno mostrato una riduzione >20% del diametro della massa tumorale hanno ricevuto il trattamento farmacologico per 8 cicli; se la riduzione è stata <20% la terapia è stata sospesa al VI ciclo. La valutazione della massa tumorale residua è stata effettuata mediante valutazione del metabolismo tumorale misurato tramite tomografia ad emissione di positroni impiegando il fluorio-deossi-glucosio come mezzo diagnostico (FDG-PET-CT). Per determinare la probabilità di sopravvivenza complessiva (calcolata dalla data di arruolamento fino all'ultima data del *follow-up* o di eventuale decesso) e libera dall'evento (calcolata dalla data di arruolamento fino alla data o di progressione o del regime radioterapico o di identificazione di una seconda massa o dell'ultimo *follow-up*), è stato utilizzato il metodo Kaplan-Meier. Inoltre, al fine di fornire una valutazione indipendente, gli autori dello studio NCI hanno lavorato in stretta collaborazione con i ricercatori della *Stanford University Medical Center*, i quali già dal 2007 avevano utilizzato il regime chemioterapico DA-EPOCH-R nel trattamento di 16 pazienti con linfoma a cellule B mediastinico primitivo, per i quali non si è ritenuta necessaria la radioterapia. I 16 pazienti dello studio retrospettivo della *Stanford University* e i 51 pazienti dello studio NCI mostravano caratteristiche basali confrontabili, fatta eccezione per una più bassa frequenza di patologie extralinfonodali e un'età maggiore dei pazienti nel primo gruppo, oltre che uno stadio IV della malattia e con *bulky* rispettivamente nel 44% e nel 56% dei pazienti. Inoltre, per fornire una valutazione a lungo termine delle informazioni contenute nella banca dati relativa al regime DA-EPOCH, sono stati revisionati tutti i dati dei pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B arruolati nello studio di fase II: sono stati identificati ulteriori 18 pazienti con linfoma a cellule B del mediastino primitivo. L'età media dei 51 pazienti dello studio retrospettivo NCI era di 30 anni (*range*: 19-52 anni), il 59% dei pazienti era di sesso femminile e il diametro medio della massa tumorale di 11 cm. Si è tenuto conto per una valutazione della progressione della patologia del diametro della massa tumorale ≥ 10 cm (nel 65% dei pazienti), di elevati livelli della lattato deidrogenasi (nel 78%) e del raggiungimento dello stadio IV della patologia (nel 29%). Dopo un *follow-up* medio di 63 mesi (*range*: 3-156 mesi), la percentuale di sopravvivenza libera dall'evento è stata del 93% (IC 95%: 81-98), mentre quella della sopravvivenza complessiva del 98% (81-99). Per tre pazienti la patologia è risultata persistere anche dopo il trattamento con DA-EPOCH-R; per due persisteva una massa focale persistente, mentre per uno si è osservata una progressione della patologia. Due di questi pazienti sono stati sottoposti a radioterapia mediastinica e hanno avuto, successivamente, una remissione completa; uno di questi, tuttavia, è deceduto per leucemia mieloide, nonostante la risoluzione del linfoma mediastinico primitivo. Per quanto riguarda i 16 pazienti dello studio retrospettivo della *Stanford University*, è stato possibile constatare, dopo un *follow-up* medio di 37 mesi (*range*: 5-53 mesi), una percentuale sia di sopravvivenza complessiva che libera dall'evento del 100% (79-100). È stata, infine, effettuata una misura degli esiti nei 18 pazienti con linfoma a cellule B mediastinico primitivo arruolati nello studio prospettico di fase II. Questi pazienti (DA-EPOCH) presentavano caratteristiche basali piuttosto simili a quelle dei pazienti trattati anche con rituximab (DA-EPOCH-R). Dopo un *follow-up* medio di 16 anni, la percentuale della sopravvivenza

complessiva e libera dall'evento è risultata, in questa coorte, rispettivamente del 78% (55-91) e del 67% (44-84). Inoltre, non sono stati osservati tumori secondari o problemi cardiaci. Pertanto, si è avuto un maggior beneficio in termini di sopravvivenza complessiva e libera dall'evento nella coorte NCI dei pazienti sottoposti al regime con rituximab piuttosto che nella coorte dei 18 pazienti sottoposti allo stesso regime da solo ($p=0,007$ e $p=0,01$). Questo dato suggerisce che l'aggiunta di rituximab può favorire un miglioramento degli esiti dei pazienti affetti da linfoma primitivo del mediastino a cellule B.

Al fine di identificare i fallimenti precoci del trattamento in studio e di ottimizzare gli esiti della radioterapia, i 36 pazienti dello studio prospettico, per i quali erano state diagnosticate masse tumorali residue in seguito alla terapia EPOCH-R, sono stati sottoposti a indagine FDG-PET-CT, mentre 3 a biopsia. Solo in 2 dei 51 pazienti si è osservato un fallimento terapeutico con progressione della patologia.

Il 90% dei pazienti dello studio NCI ha ricevuto 6 cicli chemioterapici con DA-EPOCH-R e solo il 10% 8 cicli. La dose massima consentita di doxorubicina (inclusa nel regime DA-EPOCH-R) non ha determinato significativi effetti tossici cardiaci. Per quanto concerne la tossicità associata all'intero trattamento, l'aggiustamento del dosaggio ha permesso di ridurre l'ospedalizzazione per febbre e neutropenia al 13% dei cicli, anche se la neutropenia (conta dei neutrofilari ≤ 500 cellule/mm³) si è manifestata in ben il 50% dei cicli. La trombocitopenia (conta delle piastrine < 25.000 /mm³) è stata osservata nel 6% dei cicli. Un solo paziente è deceduto, come già detto, per leucemia mieloide acuta.

In conclusione, nello studio prospettico NCI l'aggiunta di rituximab al regime chemioterapico DA-EPOCH ha permesso di non ricorrere alla radioterapia in tutti i pazienti affetti da linfoma a cellule B mediastinico primitivo tranne in 2 casi (4%). In nessun paziente si è avuta, inoltre, la ricomparsa del tumore, anche dopo un periodo di *follow-up* superiore a 5 anni.

Nonostante i limiti dello studio prospettico e dello studio retrospettivo, i risultati ottenuti suggeriscono che il regime EPOCH-R è vantaggioso nei pazienti affetti da linfoma a cellule B mediastinico primitivo e che l'aggiunta del rituximab migliora gli esiti del trattamento in questo specifico tipo di linfoma. Sebbene non vi sia un trattamento standard universalmente riconosciuto per tale patologia, l'associazione R-CHOP (Rituximab con Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina e Prednisone) è quella più utilizzata. Tuttavia, tale terapia non è, attualmente, raccomandata nella popolazione pediatrica. Pertanto, al fine di fornire un'ulteriore conferma dei vantaggi derivanti dal regime EPOCH con l'aggiunta di rituximab, è in corso uno studio clinico internazionale per la valutazione del trattamento farmacologico EPOCH-R nei bambini affetti da linfoma a cellule B del mediastino primitivo.

Parole chiave:

Rituximab, linfoma primitivo del mediastino a cellule B, studio prospettico di fase 2.

Riferimento bibliografico:

Dunleavy K et al. Dose-adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1408-16.

Aumento della mortalità in pazienti in terapia con digossina: analisi dello studio AFFIRM

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca osservata nella popolazione generale. Oltre alla trombofilassi, la gestione dei pazienti con FA comprende: (i) il mantenimento del ritmo sinusale (RS), o la cosiddetta strategia di "controllo del ritmo", che utilizza spesso farmaci antiaritmici (AAD); oppure (ii) la strategia di "controllo della frequenza", per evitare frequenze ventricolari elevate in corso di FA, che impiega frequentemente farmaci calcio antagonisti, beta-bloccanti e digossina. Molteplici studi hanno dimostrato che i pazienti con FA hanno un rischio maggiore di morbilità e mortalità rispetto ai pazienti in RS; tuttavia, nello studio *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM; Wyse

DG et al; NEJM 2002;347:1825-33) il controllo del ritmo non ha migliorato la sopravvivenza rispetto al controllo della frequenza. La digossina è un farmaco molto impiegato per il controllo della frequenza cardiaca in pazienti con FA, così come nell'insufficienza cardiaca (HF), nonostante in quest'ultimo caso il suo ruolo rimanga controverso a causa del suo ristretto indice terapeutico e del potenziale rischio di tachiaritmie ventricolari e bradiaritmie severe, con conseguente aumento della mortalità.

Lo studio presente, riprendendo i dati del trial AFFIRM, si pone come obiettivo la valutazione della relazione tra impiego della digossina e mortalità per tutte le cause, cardiovascolare e per aritmie cardiache, in tutti i pazienti con FA e in quelli con o senza insufficienza cardiaca congestizia (CHF)/frazione di eiezione (FE) <40%, dopo il controllo delle comorbidità potenzialmente associate alla mortalità. È stata inoltre esaminata la possibile associazione con il sesso dei pazienti.

Nel *trial* AFFIRM, i 4060 pazienti arruolati con FA considerati ad alto rischio per *ictus*, sono stati randomizzati nei due gruppi controllo della frequenza (n=2027) vs controllo del ritmo (n=2033), nel corso di un periodo di 4 anni, con un *follow-up* medio di 3,5 anni e valutati a 2 e 4 mesi dopo la randomizzazione e poi ogni 4 mesi fino ad un massimo di 6 anni. Dei pazienti arruolati, 1594 erano di sesso femminile (39,3%). Duemilaottocentosedici (69,4%) avevano assunto digossina entro 6 mesi dalla randomizzazione e/o durante lo studio; fra questi, inoltre, 1647 (58,5%) e 1898 pazienti (67,4%) avevano assunto, rispettivamente, farmaci beta-bloccanti e ACE-inibitori durante lo studio, rispetto ai 718 (57,7%, p=0,65) e 734 pazienti (59%, p<0,001) che non avevano assunto digossina (n=1244). Tra i 2441 pazienti trattati con digossina a una o più visite di *follow-up* (1389 del gruppo per il controllo della frequenza; 1052 del gruppo per il controllo del ritmo), la durata mediana della terapia è stata di 32 mesi (scarto interquartile, IQR, 16-46). I tempi corrispondenti per i pazienti randomizzati nel controllo della frequenza e del ritmo sono stati 32 (16-46) e 28 (8-44) mesi, rispettivamente. Millesettantasei pazienti (26,5%) erano affetti da HF, definita da una storia di CHF e/o FE <40%; fra essi 636 (59,1%) avevano assunto farmaci beta-bloccanti entro 6 mesi dalla randomizzazione e/o durante lo studio. Nel corso di un *follow-up* medio di 3,5 anni (massimo 6 anni), sono deceduti 666 pazienti: 331 (49,7%) per una causa cardiovascolare. Dei 666 deceduti, 375 (56,3%) stavano assumendo digossina alla loro ultima visita di *follow-up*. Prendendo in esame l'influenza di tutte le variabili possibili nei due gruppi (digossina entro 6 mesi dalla randomizzazione, n=2153 vs no digossina, n=1905) nei confronti della mortalità, nel gruppo digossina è stato dimostrato un aumento della mortalità per tutte le cause (HR stimato 1,41, IC 95%, 1,19-1,67, p<0,001), della mortalità cardiovascolare (1,35, 1,06-1,71, p=0,016) e della mortalità per aritmie cardiache (1,61, 1,12-2,30, p=0,009); predittori significativi di mortalità per aritmie sono stati una storia di *ictus* o di attacco ischemico transitorio, classe NYHA II o superiore, storia di ipertensione e di infarto miocardico. Non è stata osservata alcuna interazione significativa fra digossina, sesso e mortalità (tutte le cause, p=0,70, cardiovascolare, p=0,95, o aritmica, p=0,53). Per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca, dei 2173 pazienti senza CHF, 905 (41,7%) erano donne e 259 (11,9%) sono deceduti durante lo studio. La digossina è risultata significativamente associata alla mortalità per tutte le cause (1,37, 1,05-1,79, p=0,019) ma non alla mortalità cardiovascolare (1,22, 0,81-1,83, p=0,35) e con un *trend* in aumento dei decessi per cause aritmiche (1,69, 0,92-3,08, p=0,091). Dei 1076 pazienti con CHF, 386 (35,9%) erano donne e 305 (28,4%) sono deceduti durante il *follow-up*. La digossina è risultata significativamente associata alla mortalità per tutte le cause (1,41, 1,09-1,84, p=0,010), con un *trend* in aumento della mortalità cardiovascolare (1,40, 0,995-1,97, p=0,053) e dei decessi per cause aritmiche (1,59, 0,95-2,66, p=0,079). Non si sono rilevate significative associazioni tra digossina, sesso e mortalità (tutte le cause, p=0,70, cardiovascolare, p=0,71, o aritmica, p=0,96). Dei 666 pazienti deceduti durante lo studio, 375 (56,3%) e 291 (43,7%) avevano rispettivamente ricevuto e non digossina all'ultima visita di *follow-up* prima di morire. Dal confronto di questi due gruppi, è emerso che la morte cardiaca, senza evidenza di ischemia, era una causa di morte significativamente più frequente tra i pazienti trattati con digossina (n=139, 37,1% vs n=79, 27,1%, p=0,007).

I risultati presentati suggeriscono che in pazienti con FA, la digossina è associata ad un aumento della mortalità per qualsiasi causa, indipendentemente dal sesso e dalla presenza o meno di sottostante HF; la mortalità è risultata infatti più elevata del 41% in pazienti trattati

con digossina, farmaco che, nonostante le polemiche sulla sua sicurezza, rimane un cardine nella terapia per FA e CHF negli Stati Uniti e nel mondo. Nello specifico, dall'analisi dello studio AFFIRM, emerge che in pazienti con FA e senza HF (FE \geq 40%) la digossina è risultata associata ad un aumento della mortalità del 37% e in pazienti con FA e HF (FE <40%) la digossina è risultata associata ad un aumento della mortalità del 41%. Lo studio AFFIRM ha fornito un'opportunità unica per la valutazione della sicurezza di digossina in un'ampia coorte di pazienti affetti da FA, ma nonostante ciò gli autori ne sottolineano i limiti: 1) lo studio AFFIRM è stato disegnato per confrontare il controllo del ritmo vs il controllo della frequenza senza, pertanto, una randomizzazione dei pazienti in digossina vs no digossina; 2) resta da chiarire il meccanismo fisiopatologico dell'aumento della mortalità associata a digossina e a tal proposito non è stato eseguito il monitoraggio della digossinemia, né sono state fornite specifiche raccomandazioni di dosaggio della digossina nel protocollo, né riportati i dosaggi individuali; 3) non sono stati raccolti gli indici di funzionalità renale (creatininemia e *clearance* della creatinina); 4) infine, è stato considerato solo il valore <40% per la definizione di una bassa FE basandosi sulla pratica clinica comune e senza verificare se una soglia più bassa (ad esempio 30% o 35%) potesse determinare un diverso *trend* di mortalità.

Dall'analisi dello studio AFFIRM, previa valutazione delle variabili cliniche e delle comorbidità, è emerso che tra i pazienti con FA la digossina sembra essere associata ad un aumento della mortalità per qualsiasi causa, della mortalità cardiovascolare e per cause aritmiche. L'aumento della mortalità per tutte le cause è stata osservata in uomini e donne e in pazienti con o senza HF. Tali conclusioni sottolineano l'importanza di rivalutare il ruolo della digossina nell'attuale gestione della fibrillazione atriale nei pazienti con o senza insufficienza cardiaca.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo, riprendendo le conclusioni degli autori, sottolinea il fatto che sebbene esse siano importanti e interessanti, rimangono due questioni fondamentali da discutere. In primo luogo, si tratta di un'analisi *post-hoc*, non svolta dagli autori dello studio AFFIRM, nel quale per lo più i pazienti non sono stati randomizzati in base al trattamento con digossina e non sono state raccolte informazioni riguardo la funzionalità renale e la gravità della HF. Gli autori dell'analisi hanno utilizzato tre modi diversi per esaminare l'effetto della digossina sulla mortalità, ma tutti con significative limitazioni, riconosciute anche dagli autori stessi, e, quindi, le conclusioni sono soggette a notevoli incertezze. Secondariamente, nello studio AFFIRM sono state somministrate alte dosi di digossina (anche se non specificate, *ndr*) per ottenere una digossinemia \geq 1,0 ng/ml, contribuendo così ad un possibile aumento del rischio di tossicità digitalica, con blocco AV e insorgenza di un ritmo giunzionale, e questo potrebbe aver determinato un aumento della mortalità. In conclusione, per quanto riguarda il ruolo della digossina nella terapia della FA, è probabile che esso diminuirà ulteriormente in futuro, data la sua inefficacia nel ridurre la frequenza cardiaca durante l'esercizio, da un lato, e dati i risultati di studi come il presente di Whitbeck et al., nonostante sia uno studio *post-hoc* e non randomizzato, dall'altro. Per quanto riguarda il trattamento della HF, la digossina potrebbe essere utile in questo ambito, ma a digossinemie basse, impiegando quindi non l'effetto inotropo positivo del farmaco, ma l'effetto di modulatore neuro-ormonale. Sono però urgentemente necessari altri studi di approfondimento.

Parole chiave: digossinamortalità, analisi *post-hoc*.

Riferimento bibliografico:

Whitbeck MG et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. Eur Heart J, Epub ahead of print Nov 27, 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs348.
Van Veldhuisen DJ et al. Digoxin for patients with atrial fibrillation and heart failure: paradise lost or not?. Eur Heart J, Epub ahead of print Nov 27, 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs483.

Terapie del diabete mellito di tipo 2 basate sul *Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)* e rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta: studio caso-controllo*A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra*

Le terapie basate sul GLP-1, che includono sia gli analoghi del GLP-1 (ad es., exenatide) sia gli inibitori della dipeptidil peptidase 4 (DPP-4; ad es., sitagliptin) sono utilizzate in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (T2DM) per ridurre i livelli glicemici. È stato dimostrato in modelli murini che il trattamento con exenatide o sitagliptin può causare pancreatite acuta, attraverso l'induzione di proliferazione focale nel pancreas esocrino e l'accelerazione della formazione delle lesioni displastiche. Studi osservazionali su questa associazione hanno dato risultati non coerenti a causa di una limitata potenza statistica, di una durata inadeguata di *follow-up*, di inadeguati aggiustamenti per i fattori confondenti quali l'obesità e la severità del diabete. Anche i risultati degli studi clinici su sitagliptin si sono dimostrati non coerenti: la prevalenza di pancreatite acuta è stata maggiore tra i pazienti con T2DM comparata alla coorte dei non diabetici. Pertanto, rimane incerta la possibile associazione tra impiego di sitagliptin o exenatide e pancreatite acuta. Dato il significativo rischio di morbidità e mortalità correlato alla pancreatite acuta, sarebbero necessari studi per determinare se le terapie basate sul GLP-1 possano aumentare tale rischio.

Obiettivo di questo studio è stato valutare se terapie con exenatide o con sitagliptin possano aumentare il rischio di di pancreatite acuta in pazienti con T2DM.

Lo studio, caso-controllo di popolazione, ha utilizzato i dati delle richieste amministrative di 7 Associazioni *Blue Cross Blue Shield (BCBS)*. È stata valutata una popolazione di soggetti affetti da T2DM che hanno avuto almeno 1 prescrizione di un qualsiasi farmaco utilizzato per il trattamento del T2DM dal 1 febbraio 2005 fino al 31 dicembre 2008. I pazienti sono stati classificati in relazione alla presenza di T2DM e se avevano avuto almeno un codice di ricovero per T2DM della *International Classification of Disease, 9th Revision (ICD-9)** o 2 codici di dimissione separati da almeno 30 giorni [codici 250.xx (T2DM), 648.0 (diabete mellito con gravidanza), 362.0 (retinopatia diabetica), 266.41 (cataratta diabetica)]. La classificazione dei pazienti ha tenuto conto della tipologia di farmaco prescritto per trattare l'iperglicemia; se la prescrizione era per metformina in monoterapia, al paziente è stato richiesto di avere un codice ICD-9 per il diabete per l'inclusione in questo gruppo. I soggetti che avevano un codice ICD-9 per diabete mellito di tipo 1 o diabete gestazionale sono stati esclusi. I soggetti valutabili per lo studio dovevano presentare un'età compresa tra 18-64 anni alla data di attribuzione del loro primo codice per il diabete e un contributo per copertura assicurativa medica o farmaceutica da almeno 6 mesi. Sono stati esclusi i soggetti di età >64 anni poiché le informazioni circa la copertura sanitaria erano incomplete. Per la selezione dei casi sono stati identificati i casi presunti utilizzando un algoritmo validato di ICD-9 e i codici del *Current Procedural Terminology (CPT)*** per la pancreatite acuta. I casi sono stati definiti come i soggetti con un codice di ricovero per pancreatite acuta in qualsiasi momento dopo la prima esposizione ai farmaci di interesse. Sono stati esclusi gli episodi di pancreatite avvenuti entro 3 mesi dall'arruolamento. Per la selezione dei controlli, è stato selezionato in maniera casuale 1 soggetto per ciascun caso dal gruppo di popolazione eleggibile appaiati per età, sesso, sito dell'assicurazione sanitaria, *Diabetes Complication Index (DCI)****, modello di arruolamento o durata del *follow-up*. I dati delle prescrizioni, rilevati dal database delle farmacie, sono stati utilizzati come indicatori di esposizione al farmaco e per determinare se il soggetto era stato esposto al farmaco prima della diagnosi di pancreatite acuta. I soggetti utilizzatori erano stati esposti a sitagliptin o exenatide 30 giorni prima della data indice di insorgenza di pancreatite. I soggetti utilizzatori recenti presentavano una richiesta per sitagliptin o exenatide nel *range* 30 giorni-2 anni prima della data indice di pancreatite. I soggetti non utilizzatori non hanno presentato una prescrizione di sitagliptin o exenatide più di 2 anni prima della data indice di pancreatite. Sono stati identificati 1001899 pazienti con T2DM che erano potenzialmente eleggibili durante il periodo in studio. Nel contesto di questo gruppo, 3004 partecipanti hanno avuto un episodio di ricovero per pancreatite durante il periodo in studio. Sono stati identificati 1708 soggetti con pancreatite: sono stati esclusi i soggetti di età >64 e <18 anni (n=700), coloro che non avevano ≥6 mesi di copertura sanitaria nel corso dell'anno (n=256), quelli con informazioni mancanti circa il sesso (n=159), quelli con una diagnosi di diabete dopo la data

della prima diagnosi di pancreatite (n=443) e quelli con insorgenza di pancreatite prima del 1 maggio 2005 (n=1). Sono stati appaiati 1680 controlli selezionati da un *pool* di 631779 controlli potenzialmente eleggibili. Sono state escluse 93 coppie caso-controllo a causa della non verificabilità dei dati sulla copertura dei farmaci durante il periodo in studio e 318 coppie sono state escluse poiché la diagnosi di pancreatite è stata fatta entro 90 giorni dalla data indice. Sono stati così inclusi nell'analisi 1269 coppie. L'età media dei soggetti inclusi nello studio è stata di circa 52 anni, e 57,45% erano maschi. Tra i casi di pancreatite sono stati rilevati più alti tassi rispetto ai controlli di ipertrigliceridemia (12,92% vs 8,35%), uso di alcool (3,23% vs 0,24%), calcoli biliari (9,06% vs 1,34%), abuso di tabacco (16,39% vs 5,52%), obesità (19,62% vs 9,77%), cancro biliare e pancreatico (2,84% vs 0%), fibrosa cistica (0,79% vs 0%) e neoplasia (29,94% vs 18,05%). Dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti, tra cui l'uso di metformina, l'uso corrente entro 30 giorni (*Adjusted Odds Ratio* [AOR] 2,24; IC 95%, 1,36-3,69; p=0,01) e l'uso recente (2,01 [1,37-3,18]; p=0,01) sono stati associati in modo statisticamente significativo con più alte probabilità di sviluppare pancreatite acuta. Anche il qualsiasi utilizzo è stato associato in maniera statisticamente significativa ad un più alto tasso di pancreatite acuta (AOR, 2,07; 1,36-3,13; p=0,01). I risultati delle analisi di sensibilità su 1260 casi e controlli ciascuno, con l'esclusione di 9 coppie che sono state esposte alla metformina (insieme a sitagliptin), erano coerenti con l'analisi primaria. Dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti e l'uso di metformina, l'uso corrente entro 30 giorni (AOR, 2,01; 1,19-3,38; p=0,01) e l'uso recente (1,95; 1,21-3,14]; p=0,01) sono stati associati con tasso di ospedalizzazione per pancreatite acuta statisticamente significativo. Anche il qualsiasi uso è stato associato con un tasso di pancreatite acuta più alto e statisticamente significativo (AOR, 2,02; 1,31-3,01; p=0,01). Le limitazioni di questo studio sono rappresentate dalla possibilità di errori di classificazione dei casi e dei controlli, poiché non è stato possibile accedere alle cartelle cliniche o ai *marker* diagnostici e di errori di classificazione circa l'esposizione, poiché tale informazione è stata reperita tramite le richieste delle farmacie e non è stato possibile garantire che i farmaci siano stati assunti; il numero di utilizzatori di terapie basate sul GLP-1 è stato piccolo, limitando la potenza statistica necessaria a determinare un effetto farmaco-specifico, con una stima che è risultata imprecisa; la durata del *follow-up* è stata limitata per cui non ha permesso una valutazione adeguata del potenziale rischio a lungo termine di cancro del pancreas. Un punto di forza dello studio è stata la riduzione della possibilità di errore, minimizzata dalla selezione di un ampio numero di casi e la focalizzazione sulle terapie basate sul GLP-1 disponibili durante il periodo in studio piuttosto che su un singolo farmaco. Studi prospettici a lungo termine sarebbero utili per esaminare altri *outcome* come la pancreatite cronica e il cancro del pancreas.

Questo studio suggerisce un incremento significativo del rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta associato all'uso di sitagliptin o exenatide tra pazienti con T2DM.

Parole chiave: GLP-1, pancreatite acuta, popolazione caso-controllo.

Riferimenti bibliografici:

Singh S et al. Glucagonlike Peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013 Apr 8; 173(7): 534-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2720.

Con un comunicato del 26 marzo 2013, l'EMA ha annunciato di aver avviato una procedura di riesame dei dati relativi ai rischi a livello pancreatico per le terapie basate sul GLP-1. Un gruppo di ricercatori indipendenti suggeriscono un aumento del rischio di pancreatite nei pazienti con T2DM trattati con agonisti del recettore del GLP-1 e gli inibitori di DPP-4. Attualmente non vi è alcuna modifica delle raccomandazioni sull'uso di questi medicinali e non è stata prevista la sospensione della terapia per i pazienti in trattamento. Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) e il comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) stanno riesaminando tutte le informazioni acquisite per determinare la necessità di eventuali azioni regolatorie.

Note:

*ICD-9: un sistema di classificazione che organizza le malattie ed i traumatismi in gruppi sulla base di criteri definiti.

**CPT: set di codici gestito dall' American Medical Association che descrive i servizi medici, chirurgici e diagnostici ed è progettato per comunicare informazioni uniformi su servizi sanitari e procedure tra

medici, programmatori, pazienti, organizzazioni di accreditamento e finanziatori per scopi amministrativi, finanziari e di analisi.

***DCI: è costituito da 17 items e valuta le complicanze del diabete sulla base di report effettuati dal paziente.

"Romper il ghiaccio" nel lupus eritematoso sistemico (LES): belimumab*, una nuova e promettente terapia

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

Belimumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che lega selettivamente il *B-Lymphocyte Stimulator* (BLyS), responsabile della maturazione e proliferazione dei linfociti B. Sulla base di studi pre-clinici condotti su animali e studi osservazionali su pazienti affetti da LES, è stato ipotizzato che l'inibizione di BLyS possa rappresentare una strategia razionale per il trattamento della malattia.

Questo studio è una *review* dei risultati degli studi clinici condotti su belimumab nel LES.

Nel 2008 è stato pubblicato uno studio di fase I multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, a dosi scalari, che ha valutato la sicurezza, l'attività biologica e la farmacocinetica di belimumab. Sono stati arruolati 70 pazienti con LES lieve-moderato; di questi 13 hanno ricevuto placebo e 57 belimumab a 4 dosi differenti (1, 4, 10 e 20 mg/kg) ciascuno in una singola infusione o due infusioni a distanza di 21 giorni. I pazienti sono stati seguiti per 84 giorni (singola infusione) e 105 giorni (infusione doppia) per valutare gli eventi avversi, la farmacocinetica, la conta delle cellule B su sangue periferico, la sierologia e l'attività del LES. Il numero di eventi avversi (quasi tutto non correlati al trattamento) è risultato simile tra i due gruppi (92% vs 97%) e la farmacocinetica è risultata lineare. Nel gruppo belimumab la diminuzione del numero delle cellule B CD20⁺ al giorno 84 è risultata tra l'11% e il 47%, in confronto ad un aumento del 23% osservato nel gruppo placebo. Questo studio ha dimostrato che belimumab è biologicamente attivo e ben tollerato.

Uno studio di fase II multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, *dose ranging* è stato condotto su pazienti (n=449) randomizzati a ricevere 1, 4 o 10 mg/kg di belimumab o placebo i giorni 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni per 52 settimane. I pazienti sono stati considerati arruolabili se avevano un'età ≥18 anni, rispettavano i criteri diagnostici dell'*American College of Rheumatology* per il LES ed avevano la patologia attiva definita da un punteggio SELENA-SLEDAI** ≥4. I pazienti dovevano inoltre presentare positività per gli autoanticorpi, ricevere una dose stabile di prednisone (5-40 mg/die), antimalarici o immunosoppressori per almeno 60 giorni prima dell'inizio del trattamento con belimumab. Il principale criterio di esclusione comprendeva la nefrite lupica e patologie del sistema nervoso centrale. I pazienti inclusi sono stati poi stratificati a seconda del punteggio SELENA-SLEDAI (4-7 vs ≥8). Lo studio ha avuto due *endpoint* primari: la percentuale di variazione dal basale alla settimana 24 del punteggio SELENA-SLEDAI ed il tempo alla prima 'riacutizzazione' lieve/moderata o grave definita dal SELENA-SLEDAI *Flare Index* (SFI) durante le prime 52 settimane di trattamento. Gli *endpoint* secondari sono stati: le variazioni nei punteggi di SELENA-SLEDAI e *British Isles Lupus Activity Group* (BILAG)[#] dopo 52 settimane, il tempo alla prima riacutizzazione del LES durante e dopo le prime 24 settimane, la percentuale di pazienti con riduzione significativa nella loro dose di prednisone, le variazioni dal basale alla settimana 52 dei livelli degli autoanticorpi e del complemento, delle dosi di corticosteroidi, dei sottogruppi di cellule B e plasmacellule, del *Physician Global Assessment* (PGA), del *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36), dell'impatto sulle malattie organo-specifiche e dei livelli di immunoglobuline. Non sono state osservate differenze significative tra i gruppi di trattamento per gli *endpoint* primari: variazioni dei punteggi di SELENA-SLEDAI dal basale alle settimane 24 o 52 (rispettivamente, -19,5% per i gruppi combinati belimumab vs -17,2% nel gruppo placebo 27,2% vs 20,6% alla settimana 52) o del tempo alla prima riacutizzazione (67 giorni vs 83 giorni). Per alcuni *endpoint* secondari si è osservato invece un beneficio di belimumab nei pazienti sierologicamente attivi (miglioramento significativo dei punteggi PGA e SF-36). Sulla base dei risultati incoraggianti sugli *endpoint* secondari ottenuti nell'analisi *post-*

hoc dei pazienti affetti da LES sierologicamente attivi e del buon profilo di tollerabilità, sono stati condotti due studi di fase III, BLISS-52 e BLISS-76. Le caratteristiche salienti di questi studi di superiorità di fase III sono stati: periodo di osservazione, rispettivamente, 52 e 76 settimane e valutazione degli esiti a 52 settimane per entrambi gli studi; il reclutamento di, rispettivamente, 865 e 819 pazienti con classificazione della malattia secondo i criteri ACR, con indice SELENA-SLEDAI ≥ 6 , sierologia ANA e anti-dsDNA positiva, già in terapia standard stabile da >30 giorni, senza nefrite lupica grave, coinvolgimento del SNC o gravidanza; 3 bracci di trattamento: placebo, belimumab 1 mg/kg, belimumab 10 mg/kg, ai giorni 0, 14, 28 e, successivamente, ogni 28 giorni in aggiunta alla terapia standard. L'endpoint primario di efficacia degli studi BLISS è stato il tasso di risposta alla 52° settimana di trattamento, misurato attraverso LES Responder Index (SRI). Il SRI è risultato superiore con belimumab 10 mg/kg più il trattamento standard rispetto al placebo più il trattamento standard in entrambi gli studi BLISS (BLISS-52: 57,6% vs 43,6%, $p=0,0006$; BLISS-76: 43,2% vs 33,5%, $p=0,017$).

E' stato poi condotto uno studio per valutare la sicurezza a lungo termine di belimumab. Dopo il periodo iniziale di trattamento (belimumab o placebo) di 52 settimane, i pazienti sono stati seguiti per altre 24 settimane in aperto. I pazienti nel gruppo belimumab hanno proseguito la terapia con lo stesso farmaco alla stessa dose, mentre quelli inizialmente nel gruppo placebo sono passati a belimumab 10 mg/kg. L'incidenza di eventi avversi è risultata simile in tutti i gruppi di trattamento. Il System Organ Class (SOC) più frequentemente coinvolto negli eventi avversi osservati è stato "infezioni e infestazioni" e l'evento più comune è stato "infezione del tratto respiratorio superiore". Sono stati osservati 3 decessi nella fase di estensione: per aterosclerosi coronarica, polmonite da citomegalovirus e morte da intossicazione da ossicodone e alcol. La frequenza di dropout nel gruppo belimumab è diminuita nella fase di estensione rispetto alla fase iniziale dello studio (9-14% vs 16%).

Inoltre, è stata eseguita una pooled analysis dei dati provenienti dagli studi di fase III per valutare l'effetto di belimumab sui biomarker immunologici. Lo studio ha dimostrato una riduzione nelle 52 settimane dei livelli di IgG per entrambe le dosi di belimumab (riduzione mediana 13,8% e 15,3%, rispettivamente per 1 mg/kg e 10 mg/kg di belimumab vs 2,5% per placebo; $p<0,001$). Inoltre, belimumab ha dimostrato di ridurre i livelli di autoanticorpi (anti-dsDNA e IgG anticardiolipina) e una percentuale significativamente superiore di pazienti nei gruppi belimumab, rispetto a quelli nel gruppo placebo, è passata dalla sieropositività alla sieronegativa [anti-dsDNA: 15% (1 mg/kg) vs 16% (10 mg/kg) vs 6,8% (placebo); IgG anticardiolipina: 65,6% (1 mg/kg) vs 55,8% (10 mg/kg) vs 40% (placebo)].

In base ai risultati degli studi di fase III e all'approvazione EMA, belimumab è indicato come terapia aggiuntiva alla a quella standard (quando la terapia standard non controlla da sola la malattia) dei pazienti adulti con LES attivo, positività agli autoanticorpi e alto grado di attività della malattia. L'approvazione di belimumab non solo fornisce ai clinici un nuovo farmaco per il trattamento del LES "rompeil ghiaccio" nella cura di una patologia per la quale lo sviluppo di farmaci era stato particolarmente difficoltoso.

Parole chiave: belimumab, LES, revisione, studi clinici

Conflitto di interessi: Il dr. Furie è stato sperimentatore e consulente della Human Genome Sciences and GlaxoSmithKline. Il dr. Mosak non ha riportato conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici

Mosak J and Furie R. Breaking the ice in systemic lupus erythematosus: belimumab, a promising new therapy. *Lupus* 2013;22:361-71.

Note

* Belimumab è disponibile in Italia con il nome commerciale di Benlysta.

Le indicazioni terapeutiche sono: terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con LES attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia, nonostante la terapia standard.

** Scala SELENA/SLEDAI: E' una lista di 24 items, 16 dei quali clinici, come per esempio convulsioni, psicosi, alterazioni del visus, problemi neurologici, ecc. Otto items riguardano invece risultati di

laboratorio. La scala è stata originariamente definita SLEDAI, leggermente modificata successivamente in base ai risultati ottenuti dallo studio SELENA.

Scala BILAG: è un questionario di 86 domande organo-specifiche per orientare il medico al tipo di trattamento e il paziente deve scegliere se, nell'ultimo mese, ha avvertito, in base ai sintomi: miglioramento, nessuna modifica, peggioramento, nuovo sintomo.

Questi due questionari sono le scale di riferimento riconosciute a livello internazionale per la valutazione del LES.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

I vantaggi di un percorso unificato per l'ideazione di nuovi dispositivi medici negli Stati Uniti: il consorzio per l'innovatività (MDIC)

A cura del Dott. Dario Botti

Il mercato dei dispositivi medici negli Stati Uniti è il più grande del mondo e ha superato i 100 miliardi di dollari di vendite nel 2011. Nonostante ciò, l'efficienza dell'FDA nell'approvare la commercializzazione di dispositivi medici di classe II (rischio moderato) e di classe III (alto rischio) è costantemente sotto accusa a causa della richiesta di approvazione *pre-marketing* (PMA) o *premarket notification*: il tempo medio di approvazione, infatti, negli ultimi anni è tremendamente salito, soprattutto per il numero e la complessità dei dispositivi esaminati. Inoltre la disponibilità limitata di capitali, le vendite sempre più modeste e l'imprevedibilità del processo di autorizzazione vengono continuamente citati come i maggiori ostacoli per l'industria.

I primi tentativi effettuati per migliorare il processo di approvazione sono iniziati nel 2002, ma non hanno sortito i risultati sperati.

Nel 2011 l'FDA ha annunciato un nuovo piano d'azione per cercare di ottimizzare la fase di approvazione, promuovendo trasparenza, prevedibilità ed efficienza e investendo in innovazione attraverso la creazione di percorsi codificati (*Innovation Pathway Programs*).

Dal suo lancio, il nuovo piano d'azione ha diminuito il tempo medio di *premarket notification* per la prima volta dal 2005, riducendo il cumulo di richieste di oltre 90 giorni e riducendo il tempo medio di circa un terzo.

L'articolo si focalizza sul consorzio per l'innovazione dei dispositivi medici (MDIC) recentemente creato dal Center for Devices and Radiological Health (CDRH) attraverso una partnership fra pubblico e privato, per cercare di condividere informazioni anche con gli Enti Regolatori.

Il consorzio MDIC ha facilitato infatti un nuovo tipo di collaborazione promuovendo una ricerca sui *device* non competitiva fra diverse categorie quali industria, organizzazioni no-profit e organizzazioni governative. La fase pre-competitiva ha come obiettivi la creazione di un forum per lo scambio di idee fra FDA, industria ed entità no-profit, il reperimento di investimenti monetari e lo sviluppo di sistemi che supportino una innovazione e una strategia costo-efficace.

I membri fondatori sono aziende produttrici di dispositivi (Medtronic, Abiomed, CVRx e Boston Scientific, specializzate in device per il sistema cardiovascolare, ImmuCor e Terumo, specializzate nei sistemi di somministrazione dei farmaci e Cyberonics, focalizzata sulla neuromodulazione); la componente Regulatoria è formata dal CDRH e dal CMS (*Center for Medicare and Medicaid Services*) che supervisionano rispettivamente i due momenti di pre-approvazione e post-approvazione; le componenti no-profit sono la Pew Charitable Trust, l'Associazione Nazionale per le malattie rare e la LifeAScience Alley, un'organizzazione che favorisce iniziative strategiche per la crescita industriale, mentre la Componente Accademica include membri dell'Università del Minnesota e della Mayo Clinic. L'industria ha contribuito economicamente al budget iniziale con mezzo milione di dollari, fornendo così la possibilità di sviluppare e valutare nuovi articoli, metodi e standard per l'intero campo dei dispositivi medici.

I servizi che ha sviluppato l'MDIC sono, in primo luogo, la creazione di un percorso per identificare e documentare l'industria medica; altri benefici sono stati generare una serie di fonti quali processi, politiche, e linee-guida facilmente condivisibili, oltre che fornire uno staff che favorisca un maggiore innovatività.

Inoltre, un forum educativo ha permesso ai membri dell'MDIC e alla FDA di conoscere più a fondo le tecnologie emergenti, le linee-guida e gli standard di best practice nella speranza di fornire pareri autorevoli e determinanti durante la scelte di approvazione di un nuovo dispositivo.

La rimozione di molte barriere hanno permesso lo sviluppo di un sistema più efficiente, soprattutto per quegli investitori con risorse finanziarie limitate, infatti l'appartenenza a questo consorzio ha permesso a tutti i partecipanti la possibilità di condividere informazioni, pagando una quota annuale sulla base degli effettivi guadagni.

Il traguardo più importante è stato generare una serie di standard, *best practice* e metodi, importanti nella fase pre-competitiva, per esempio nel determinare standard di laboratorio a livello dell'*International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC), in modo da ottenere livelli di interoperabilità mai raggiunti precedentemente.

Nel 2012 l'FDA ha creato l'*Innovation Pathway 2.0*, percorso atto a migliorare ulteriormente l'efficienza del sistema di sviluppo e approvazione.

Gli studi clinici pre-marketing, che colmano il gap fra la fase pre-competitiva e competitiva, forniscono delle ottime opportunità di contribuire al miglioramento del sistema. La recluta dei pazienti e i test sono cruciali per gli studi successivi a questa prima fase; infatti modelli di chimica, tossicologia e meccanica dei dispositivi per ematologia concorrono alla formazione di circa il 10% di tutte le richieste per la premarket notification.

Il consorzio MDIC cerca, quindi, di creare una buona partnership fra industria, organizzazioni no profit e FDA per gettare le fondamenta di un dispositivo innovativo, oltre che a creare dei dispositivi medici che siano allineati con le raccomandazioni dei laboratori di medicina universalmente riconosciute, quali la CLSI, AACC, IFCC e NACB.

Conflitto di interesse: non ci sono conflitti d'interesse tra autori e case farmaceutiche.

Parole chiave: Dispositivi medici, autorizzazione all'immissione in commercio, innovatività.

Riferimento bibliografico

Kampfrath T, Cotten SW. The new collaborative path in medical device development: The medical device innovation consortium. *Clin Biochem*. 2013. doi:pil: S0009-9120(13)00115-X. 10.1016/j.clinbiochem.2013.03.021.

Cinque anni di *follow-up* dello studio clinico ENDEAVOR IV di valutazione degli *stent* a eluizione di zotarolimus rispetto quelli a eluizione di paclitaxel

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Negli ultimi anni gli *stent* ad eluizione di farmaco (DES) hanno dimostrato di presentare maggiori benefici rispetto a quelli metallici (BMS) dal momento che inducendo un effetto anti-restenosi direttamente sulla parete vasale sono in grado di ridurre l'iperplasia neointimale e determinare un tasso inferiore di restenosi e di procedure di rivascolarizzazione. Pur essendo l'uso dei DES rispetto a quello dei BMS risultato efficace e sicuro sia in studi randomizzati che osservazionali di paragone, è stata rilevata la comparsa di eventi avversi tardivi con sequele cliniche significative, quali trombosi da *stent* (ST), infarto miocardico (MI) e morte. Lo studio clinico randomizzato e multicentrico ENDEAVOR IV (*Randomized, Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT -578] Eluting Coronary Stent System Versus the Taxus Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions*, *J Am Coll Cardiol Intv*, 2009;2:1208-1218), demandato dall'U.S. FDA, ha valutato lo *stent* Endeavor ad eluizione di zotarolimus (E-ZES; Medtronic, Santa Rosa, California) rispetto al Taxus Express ad eluizione di paclitaxel (PES; Boston Scientific, Natick, Massachusetts) nella lesione de novo in arterie coronariche native. Questo trial ha dimostrato un *outcome* clinico simile per entrambi

gli *stent* ad un anno di *follow-up* ma con un'aumentata perdita angiografica tardiva con l'uso di E-ZES.

Scopo del presente studio è stato la valutazione finale dei risultati ottenuti dopo 5 anni di *follow-up* sull'efficacia e sicurezza a lungo termine di E-ZES rispetto a PES.

Lo studio clinico randomizzato, prospettico, multicentrico, in singolo cieco ENDEAVOR IV è stato disegnato al fine di paragonare l'efficacia a 5 anni in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea con E-ZES o PES. I criteri di inclusione sono stati: singola lesione de novo in arterie coronariche native con un diametro del vaso di riferimento compreso fra 2,5 e 3,5 mm, lunghezza della lesione ≤ 27 mm, diametro di stenosi $\geq 50\%$ e $< 100\%$. I criteri di esclusione sono stati: recente infarto miocardico acuto, ictus o attacco ischemico transitorio, frazione di eiezione del ventricolo sinistro $< 30\%$, terapia interventistica cardiovascolare percutanea eseguita nei 9 mesi precedenti o pianificata nei successivi 30 giorni. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a trattamento duplice con anti-aggreganti piastrinici (DAPT; aspirina 325 mg/die e clopidogrel con dose di carico pari a 300 mg e poi con dose di mantenimento pari a 75mg/die), 24 ore prima dell'impianto di E-ZES o PES e poi per i successivi 6 mesi, momento in cui la terapia con clopidogrel poteva essere interrotta a discrezione dello specialista. I pazienti sono stati monitorati dopo 1, 6, 8 e 9 mesi dall'intervento, e nei seguenti cinque anni una volta all'anno. Un sottogruppo di soggetti è stato sottoposto anche a *follow-up* angiografico fino a 8 mesi. L'*endpoint* primario a 9 mesi è stato: morte cardiaca, infarto del miocardio (MI), insufficienza del vaso target (TVF) e rivascularizzazione del vaso target (TVR). La comparsa di insufficienza del vaso target (TVF) insieme a quella di *endpoint* secondari, quali eventi avversi cardiaci gravi (MACE) e trombosi da *stent* è stata valutata durante i 5 anni.

Dopo 5 anni sono stati disponibili i dati di 722 pazienti (93,4%) con E-ZES e 718 (92,6%) con PES. I tassi di TVR (7,7% E-ZES vs 8,6% PES, $p=0,70$) e di TVF (17,2% E-ZES vs 21,1% PES, $p=0,061$) sono risultati paragonabili. L'incidenza di morte cardiaca o di MI si è rivelata inferiore con l'impianto di E-ZES (6,4% E-ZES vs 9,1% PES, $p=0,048$), principalmente causata da un più basso tasso di MI del vaso target con E-ZES (2,6% E-ZES vs 6,0% PES, $p=0,002$). Pur essendo gli eventi totali di trombosi definita/probabile da *stent* pressoché paragonabili fra le due tipologie di dispositivi medici (1,3% E-ZES vs 2% PES, $p=0,42$), il tasso di trombosi molto tardiva (0,4% E-ZES vs 1,8% PES, $p=0,012$) e quello di eventi tardivi di MI (1,3% E-ZES vs 3,5%, $p=0,008$) sono risultati significativamente inferiori nel caso di E-ZES rispetto a PES.

In conclusione, i risultati finali di 5 anni di *follow-up* dello studio Endovear IV dimostrano la prolungata efficacia e sicurezza di E-ZES rispetto a PES per il trattamento della lesione de novo in arterie coronariche native. I significativi miglioramenti ottenuti in termini di sicurezza sugli esiti a lungo termine con E-ZES devono però essere osservati con attenzione, considerando il basso potere statistico dello studio e l'attuale disponibilità clinica di DES più innovativi.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da Medtronic Cardiovascular, Santa Rosa, California. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da Medtronic Cardiovascular e da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: *stent* ad eluizione di farmaco, zotarolimus, paclitaxel.

Riferimento bibliografico

Kirtane AJ et al. The "Final" 5-Year Follow-Up From the ENDEAVOR IV Trial Comparing a Zotarolimus-Eluting Stent With a Paclitaxel-Eluting Stent. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:325-33.

Tassi di infezione in pazienti sottoposti ad artroplastica primaria del ginocchio che presentano un precedente dispositivo di fissaggio ortopedico.*A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia*

L'artrite secondaria del ginocchio conseguente ad osteotomia tibiale (HTO), post-traumatica o ricostruzione del legamento crociato anteriore, rimane un'indicazione comune per l'artroplastica secondaria del ginocchio (KA).

Nella maggior parte dei casi, dispositivi intra o extra-articolari possono causare diverse difficoltà durante l'artroplastica. Oltre alle difficoltà tecniche, la presenza di dispositivi di fissaggio possono causare un aumento dell'incidenza di infezioni in caso di KA secondaria. Nonostante i considerevoli progressi nel ridurre il tasso di infezioni grazie all'uso di una profilassi antibiotica pre-operatoria e grazie all'ottimizzazione degli *standard* operatori, i siti profondi di infezione rimangono le complicazioni peggiori nella KA. Tutto questo può portare ad una terapia prolungata, ad una più lunga ospedalizzazione e ad una maggiore morbilità e mortalità. Mentre il tasso di infezione nella KA primaria si attesta tra 0,5%-2%, diversi autori riportano un *range* più ampio (0%-25%) tra i pazienti che presentano dispositivi di fissaggio in seguito ad osteotomia tibiale, fissaggio di una frattura o ricostruzione del legamento.

Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare l'incidenza di infezioni in una coorte di pazienti che presentano artrite secondaria del ginocchio, sottoposti alla rimozione del dispositivo seguita da artroplastica.

Tra Febbraio 2002 e Dicembre 2010, 124 pazienti sono stati sottoposti alla rimozione dei dispositivi di fissaggio ortopedici e ad artroplastica in seguito ad artrite secondaria.

Il gruppo era composto da 71 donne con un'età media di 64 anni (*range* 36-85) e 53 uomini con età media di 59 anni (*range* 33-83) con un *follow-up* di ~ 5,4 anni (15 mesi-9 anni). Criterio di esclusione è stata una pregressa storia di infezione del dispositivo. Nove pazienti non si sono presentati a tutte le visite di *follow-up*. I pazienti restanti sono stati contattati telefonicamente per ottenere le informazioni necessarie per lo studio.

Cinquantasette pazienti (46%) sono stati sottoposti a KA in seguito ad artrite secondaria post-HTO, 42 pazienti (34%) a KA post-traumatica e 21 pazienti (17%) a KA in seguito a ricostruzione del crociato (ACL). I rimanenti casi riguardavano il fissaggio di graffette o fibre di carbonio per la ricostruzione della cartilagine (3 pazienti, 2%) e artrite in seguito a HTO e ricostruzione ACL (1%).

Il tempo medio trascorso tra l'impianto dei dispositivi di fissaggio ortopedici e l'artroplastica è stato di ~ 10 anni (5 mesi - 45 anni); nel gruppo dei pazienti "post-traumatici" il tempo medio è stato di 9,7 anni (10 mesi - 40,3 anni); nei pazienti con precedente HTO una media di 9,1 anni (5 mesi - 45 anni) e nel gruppo con precedente ricostruzione del crociato una media di 6,2 anni (5 mesi - 23,5 anni).

Fattori generali di rischio di infezione sono stati riscontrati in 19 pazienti (15%): 12 pazienti (10%) hanno ricevuto un trattamento con steroidi per BPCO o artrite reumatoide; 6 pazienti (5%) erano affetti da diabete mellito; 1 paziente presentava diabete mellito e malattia da raffreddamento.

In 53 pazienti (43%) è stata effettuata un'aspirazione, pre-operatoria in condizioni asettiche, intrarticolare del ginocchio in assenza di anestesia locale dopo aver interrotto la terapia antibiotica pre-operatoria con cefalosporine 2 settimane prima. Il dosaggio della proteina C reattiva e la conta dei globuli bianchi sono stati effettuati in tutti i pazienti.

In questa coorte di pazienti, non è stata osservata nessuna crescita batterica negli aspirati pre-operatori o nei campioni di biopsie intraoperatorie. Un paziente ha sviluppato infezione profonda della protesi 7 mesi dopo l'intervento chirurgico con proteina C reattiva pari a 7 mg/L e normale conta dei globuli bianchi preoperatoria. Un aumento della proteina C reattiva è stato riscontrato in 33 pazienti (27%; valore medio 10,6 mg/L, *range* 5,1-31,8). La conta dei globuli bianchi è risultata aumentata in 10 pazienti (8%, valore medio 11,1/nL; *range* 10,0-12,4).

Una infezione periprotetica rimane la complicazione più temuta in seguito ad artroplastica del ginocchio.

In accordo con alcuni studi precedenti, l'artroplastica primaria in pazienti già sottoposti ad un intervento al ginocchio con dispositivi di fissaggio ortopedici, risultano essere soggetti ad un aumentato rischio di infezione (fino al 25%). Gli autori dello studio sottolineano come questi studi precedenti presentino però delle notevoli limitazioni come un esiguo numero di pazienti (n=21) o l'assenza di informazioni precise circa una eventuale storia pregressa di infezione che potrebbe essere responsabile dell'elevato aumento di infezioni registrato. In contrasto, questo studio ha riscontrato un solo caso di infezione periprotetica in seguito a rimozione del dispositivo e artroplastica primaria in 124 pazienti con un *follow-up* di 5,4 anni.

Questo studio dimostra che la presenza di dispositivi ortopedici al momento dell'artroplastica non aumenta, necessariamente, il rischio di infezione in una coorte di pazienti che non presentano una pregressa storia di infezione. L'intervento di artroplastica primaria dopo la rimozione dei dispositivi di fissaggio può essere effettuato senza un aumentato rischio di infezione.

Parole chiave: rischio di infezione, artroplastica, dispositivo ortopedico di fissaggio.

Conflitto d'interesse: nessun conflitto di interesse dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Klatte TO, et al., Infection rates in patient undergoing primary knee arthroplasty with pre-existing orthopaedic fixation-devices, *Knee* (2013), 10.1016/j.knee.2013.02.004

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Martina Fragni (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università degli Studi di Brescia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**Contatti: webmaster@sifweb.org**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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