



Newsletter numero 131 del 01.10.2013

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

- Uso di fluconazolo in gravidanza e rischio di anomalie congenite
- Uso di farmaci antipertensivi e rischio di cancro al seno nelle donne tra 55 e 74 anni
- Metformina per perdita di peso e controllo metabolico in pazienti sovrappeso con schizofrenia e disturbi schizoaffettivi
- Efficacia comparativa degli antagonisti del recettore dell'angiotensina nella prevenzione della malattia macrovascolare in pazienti con diabete: studio di coorte basato sulla popolazione
- Bevacizumab più capecitabina rispetto alla sola capecitabina in pazienti anziani con cancro del colon retto metastatico non precedentemente trattato: studio AVEX, di fase III, open-label e randomizzato
- Fonti di informazione utilizzate dalle Agenzie Regolatorie per la generazione di avvisi di sicurezza sui farmaci
- Sicurezza ed efficacia della terapia con RNA *interference* (RNAi) per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Registro ADAPT-DES: l'importanza di testare la reattività piastrinica in pazienti sottoposti a doppia antiaggregazione dopo intervento di PTCA
- I pazienti anziani giudicano i dispositivi di medicazione multi-comparto facili da utilizzare e qual è il più semplice?
- Studio di fattibilità sul sistema di idratazione bilanciata RenalGuard™: una strategia innovativa per la prevenzione della nefropatia indotta da mezzo di contrasto in pazienti ad alto rischio

Uso di fluconazolo in gravidanza e rischio di anomalie congenite

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Il trattamento orale con fluconazolo in donne gravide è stato correlato alla comparsa di anomalie congenite in cinque bambini le cui madri erano state trattate nel primo trimestre di gravidanza con dosi di 400-800 mg/die per gravi infezioni micotiche, supportando risultati simili osservati in modelli sperimentali animali. Il *warning* lanciato nel 2011 dalla FDA sul potenziale rischio teratogeno del trattamento a lungo termine e con alte dosi di fluconazolo non includeva tuttavia l'uso di fluconazolo in singola dose di 150 mg per il trattamento della candidosi vaginale. Tuttavia, i pochi studi epidemiologici che hanno evidenziato la mancanza di associazione tra basse dosi di fluconazolo e aumento del rischio di anomalie congenite non vantano una numerosità sufficientemente ampia per poter studiare il possibile effetto teratogeno a differenti dosaggi o su specifiche anomalie. La valutazione del potenziale rischio teratogeno degli antimicotici azolici in gravidanza è di notevole interesse, considerato che le donne in gravidanza sono ad alto rischio di candidosi vaginale, da trattare con antimicotici per uso orale in caso di fallimento terapeutico con quelli ad uso topico o per la ricorrenza dell'infezione.

Il presente studio di coorte su registri sanitari ha avuto lo scopo di valutare l'associazione tra trattamento orale con fluconazolo nel primo trimestre di gravidanza e rischio di gravi anomalie congenite nei nati.

Come fonte dei dati dello studio sono state utilizzate ed aggregate, in base al codice univoco identificativo dell'assistito, alcuni registri amministrativi e sanitari danesi che contengono i dati informatizzati relativi alle nascite (*Medical Birth Registry*), alla popolazione e alle sue caratteristiche demografiche e i potenziali fattori di rischio (*Danish Civil Registration System*), alla storia clinica del paziente (*Danish National Patient Register*), alle prescrizioni farmaceutiche (*Danish National Prescription Registry*) e alle statistiche sulla popolazione (*Statistic Denmark*). Dal *Medical Birth Registry* sono stati identificati tutti i neonati vivi in Danimarca tra il 1 gennaio 1996 e il 31 marzo 2011, per i quali era registrata l'età gestazionale in base all'ecografia; sono stati esclusi i neonati che mancavano di questa informazione o quelli con un'età gestazionale alla nascita <22 o >45 settimane. L'inizio della gravidanza è stato definito come il primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale e calcolato come differenza tra età gestazionale e data di nascita. Dal *Danish National Prescription Registry* sono state selezionate tutte le prescrizioni di fluconazolo, itraconazolo e ketoconazolo durante il primo trimestre di gravidanza delle donne incluse nella coorte. Per analizzare i differenti dosaggi di fluconazolo, sono stati sommati i milligrammi di farmaco prescritto nel primo trimestre di gravidanza. Le donne che non avevano avuto alcuna prescrizione di antimicotico azolico orale sono state considerate non esposte, mentre quelle che avevano ricevuto almeno una prescrizione durante le 4 settimane precedenti la gravidanza sono state escluse al fine di evitare possibili *bias* dalla classificazione dell'esposizione. Secondo il sistema di classificazione EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*), dal *Danish National Patient Register* sono stati identificati i casi di gravi anomalie congenite che includevano 15 difetti alla nascita precedentemente attribuiti all'uso di azoli in *case report*, studi su modelli animali e studi osservazionali: craniosinostosi, palatoschisi, cheiloschisi con o senza palatoschisi, altre anomalie cranio-facciali, anomalie dell'orecchio medio, anomalie agli arti, difetti di riduzione degli arti, polidattilia, sindattilia, ernia diaframmatica, anomalie cardiache, tetralogia di Fallot, ipoplasia dell'arteria polmonare, difetti del setto ventricolare e sindrome del cuore sinistro ipoplasico. Non sono stati selezionati i casi di gravi anomalie quali aberrazione cromosomica, malattia genetica, anomalie congenite con cause conclamate e infezioni virali congenite associate a malformazioni e i casi di anomalie congenite minori. Le analisi primarie includevano qualsiasi esposizione a fluconazolo o esposizione a differenti dosaggi di fluconazolo e come *outcome* sia anomalie congenite in generale sia anomalie congenite specifiche precedentemente correlate agli antimicotici azolici. Le analisi secondarie includevano come esposizione l'uso di itraconazolo e ketoconazolo e come *outcome* anomalie congenite in generale. Sono state condotte diverse analisi di sensibilità atte a verificare l'effetto dell'esposizione in diversi periodi della gravidanza (tra la V e

la X settimana, o solo nel secondo e nel terzo trimestre) e l'effetto di criteri di inclusione più rigorosi (esclusione di donne con gravidanze multiple e senza informazioni sufficienti).

Su una coorte complessiva di 976.300 neonati selezionati, 975.558 sono stati inclusi nell'analisi primaria: 7.352 erano nati da madri esposte a fluconazolo nel primo trimestre di gravidanza e 968.236 da madri non esposte ad alcun antimicotico azolico orale. La maggior parte delle madri di entrambi i gruppi non era primipara (53% tra le madri trattate, 55% tra quelle non trattate) e aveva un'età media pari a 29 anni tra le madri trattate a 30 anni tra quelle non trattate. In generale, le madri esposte erano meno frequentemente sposate o conviventi (81% vs. 87%), avevano un livello di istruzione più basso (il 28% vs. il 32% aveva conseguito la laurea o il diploma di scuola superiore), con una maggior percentuale di fumatrici (20% vs. 18%) e più frequentemente avevano assunto un antibiotico orale nel primo trimestre di gravidanza (26% vs. 12%). Tra le donne esposte, il 56% aveva assunto una dose di 150 mg, il 31% di 300 mg e il 14% tra 350-6000 mg, per una dose media di 722 mg. I bambini nati dalle donne trattate con fluconazolo non hanno mostrato nessun significativo aumento del rischio di anomalie congenite in generale, rispetto a quelli nati da donne non trattate (OR aggiustato 1,06; 0,92-1,21); i risultati non cambiavano quando è stato valutato l'effetto delle differenti dosi. L'analisi primaria sui 15 specifici difetti congeniti non ha evidenziato nessun aumento significativo del rischio di craniosinostosi, palatoschisi, cheiloschisi con o senza palatoschisi, anomalie agli arti, difetti di riduzione degli arti, polidattilia, sindattilia, ernia diaframmatica, anomalie cardiache e difetti del setto ventricolare associato ad esposizioni di fluconazolo a qualsiasi dosaggio. Non è stato possibile stimare il rischio di altre anomalie cranio-facciali, anomalie dell'orecchio medio e ipoplasia dell'arteria polmonare, per mancanza di casi esposti. È emerso un aumento di circa due volte del rischio della sindrome del cuore sinistro ipoplasico (2,03; 0,63-6,25), tuttavia non era significativo ed era stato calcolato sulla base di soli tre casi esposti. Sulla base di sette casi esposti, invece, il rischio di tetralogia di Fallot era tre volte maggiore nei neonati di madri esposte che in quelli di madri non esposte (3,13; 1,49-6,71). I risultati non cambiavano nell'analisi stratificata per dose, sebbene il numero dei casi esposti si riduceva. Non sono emersi significativi aumenti del rischio di anomalie congenite nei neonati delle 687 madri trattate con itraconazolo (1,25; 0,82-1,92) né delle 72 trattate con ketoconazolo (1,08; 0,26-4,41). Le analisi di sensibilità hanno confermato i risultati delle analisi primarie. Quando sono state valutate anche le gravidanze interrotte a causa di anomalie fetali dopo diagnosi prenatale sono stati osservati risultati simili alle analisi primarie relativamente a tutte le anomalie congenite in studio tranne una, la sindrome del cuore sinistro ipoplasico, per cui il rischio è stato stimato pari a 2,82 (1,23-6,45), rispetto a 2,03 nell'analisi primaria. Le analisi aggiuntive condotte per verificare la robustezza dei risultati relativamente alla tetralogia di Fallot hanno indicato un aumento del rischio di questa anomalia quando la finestra temporale di esposizione a fluconazolo è stata ristretta al periodo durante il quale il feto è più sensibile agli insulti teratogeni (tra la V e la X settimana), quando l'analisi è stata stratificata per dose cumulativa, quando sono stati utilizzati criteri di inclusione più rigorosi (esclusione di donne con gravidanze multiple e con informazioni mancanti), quando le analisi sono state aggiustate per il concomitante trattamento in gravidanza con farmaci di categoria D e X* e per il BMI. Non è emerso un rischio significativo per la tetralogia di Fallot associato all'uso di fluconazolo nel secondo o nel terzo trimestre di gravidanza.

Questo ampio studio su registri sanitari fornisce un buon profilo di sicurezza di farmaci antimicotici azolici per uso orale (fluconazolo, *in primis* e itraconazolo e ketoconazolo) in gravidanza. In particolare, i risultati dimostrano che l'uso di fluconazolo nel primo trimestre di gravidanza non è associato ad un aumento significativo del rischio di anomalie congenite gravi, come invece precedentemente osservato, ad eccezione della tetralogia di Fallot, per la quale è emerso un piccolo aumento del rischio, tuttavia da valutare in successive analisi.

L'utilizzo di registri amministrativi e prescrittivi ha permesso una valutazione indipendente dell'esposizione e dell'*outcome*, evitando *bias* di classificazione, così come l'esclusione del *recall bias*. Non è stato possibile valutare l'uso topico di prodotti antimicotici, perchè trattandosi di prodotti da banco non sono inclusi nei registri prescrittivi, tuttavia il loro potenziale rischio

teratogeno è ridotto in quanto il loro assorbimento sistemico è minimo. Nonostante le analisi sono state corrette per numerosi fattori di confondimento, non si può escludere la presenza di qualche variabile non misurabile. Tuttavia, l'assenza di associazione tra il rischio di anomalie congenite e l'uso di fluconazolo nel secondo o terzo trimestre indica un effetto solo modesto di questi fattori. Considerato che sono stati inclusi nello studio solo i neonati vivi, il reale rischio di anomalie congenite potrebbe essere stato sottostimato. Questa ipotesi è stata tuttavia confutata quando le analisi in cui sono state incluse anche le gravidanze interrotte per anomalie del feto hanno fornito risultati simili a quelle primarie.

Parole chiave: fluconazolo, gravidanza, anomalie congenite.

Riferimento bibliografico

Mølgaard-Nielsen D, et al. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Eng J Med* 2013;369 (9):830-9.

Note

**trattamento in gravidanza con farmaci di categoria D e X: l'FDA ha distinto diverse categorie di farmaci che sono utilizzati in gravidanza: la categoria D include i farmaci per i quali esistono evidenze positive di rischio fetale nell'uomo, ma i benefici legati al loro uso in donne in gravidanza possono essere accettabili nonostante il rischio; la categoria X include farmaci per i quali studi su animali e uomo hanno evidenziato il rischio di anomalie del feto, o sono state osservate evidenze di rischio fetale nell'uomo, e i rischi legati al loro utilizzo superano di gran lunga ogni possibile beneficio, pertanto sono controindicati in gravidanza.*

Uso di farmaci antipertensivi e rischio di cancro al seno nelle donne tra 55 e 74 anni

A cura della Dott.ssa Martina Fragni

Gli antipertensivi rappresentano la classe di farmaci più prescritti negli Stati Uniti. Nonostante il loro uso diffuso, pochi studi hanno analizzato la relazione tra classi diverse di antipertensivi e rischio di sviluppare carcinoma mammario (BC, *Breast Cancer*). I risultati di 12 studi che hanno valutato l'utilizzo di almeno una classe di farmaci antipertensivi, sono incoerenti: 4 hanno dimostrato un'associazione positiva tra l'uso di bloccanti del canale del calcio (CCB, *calcium-channel blockers*) o di diuretici con il rischio di BC, mentre 8 non hanno riportato alcuna associazione. Trarre conclusioni è complicato a causa delle diversità nelle popolazioni considerate e dei differenti disegni di studio. Una volta instaurata una terapia farmacologica antiipertensiva, questa deve essere continuata per tutta la vita. Diventa quindi importante valutare le potenziali associazioni con i rischi di sviluppare il cancro più diffuso tra le donne, il BC, in particolare considerando anche il sempre maggior numero di principi attivi a disposizione per trattare l'ipertensione.

Scopo di questo studio è stato valutare la relazione tra le classi principali di antipertensivi e il rischio di sviluppare i due tipi istologici più diffusi di BC nelle donne in post-menopausa: il carcinoma duttale invasivo (IDC, *invasive ductal carcinoma*) e il carcinoma lobulare invasivo (ILC, *invasive lobular carcinoma*).

È stato condotto uno studio caso-controllo in cui le pazienti potenzialmente arruolabili come casi erano donne di età compresa tra i 55 e i 74 anni, con BC primitivo diagnosticato tra gennaio 2000 e dicembre 2008. Le pazienti sono state identificate con il Sistema di Sorveglianza del Cancro (CSS, *Cancer Surveillance System**) e divise in due gruppi, ILC e IDC. Tutte le pazienti a cui è stato diagnosticato un ILC, sulla base della classificazione internazionale di malattie oncologiche (ICD-O, *International Classification of Diseases for Oncology*) erano eleggibili come casi. Dato il gran numero di pazienti con diagnosi di IDC, solo il 25% di queste è stato selezionato (ICD-O, codice 8500). Le pazienti identificate come casi sono state in tutto 2495, tra queste ne sono state

intervistate 1984 (80%), 1068 con ILC e 916 con IDC. Il 17% delle pazienti si è rifiutato di partecipare, mentre il 3% delle pazienti con queste diagnosi è deceduto prima di poter eseguire l'intervista. Per l'identificazione di potenziali controlli è stato utilizzato il metodo Mitofsky-Waksberg, basato sulla selezione casuale di numeri di telefono di donne residenti in 3 contee; 36 donne senza telefono sono state escluse (1,2% del numero totale di pazienti eleggibili). Sono stati identificati 1313 possibili controlli, 902 (69%) sono state intervistate e 411 (31%) hanno rifiutato di partecipare. Le pazienti sono state intervistate principalmente nelle loro abitazioni, raccogliendo informazioni riguardo: ipertensione, malattie cardiache, uso di ACE (*angiotensin-converting enzyme*) inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina, β -bloccanti, CCB, diuretici, combinazioni di antipertensivi, data inizio-fine trattamento, nome del farmaco, dose, via di somministrazione, utilizzo (numero giorni al mese) e prescrizione. Considerando l'assunzione prolungata di questi farmaci, sono state utilizzate due strategie per facilitare il ricordo: alle pazienti è stato domandato di mostrare i contenitori delle compresse in uso e di visionare schede di antipertensivi comunemente utilizzati, riportanti il marchio e il nome generico del farmaco. È stata riscontrata un'elevata correlazione tra l'uso di antipertensivi riferito e quello registrato nelle farmacie (per i casi: sensibilità del 92% e specificità del 91%; per i controlli rispettivamente del 92% e del 93%). A tutte le partecipanti è stato inoltre domandato quello che sapevano o sospettavano dei fattori di rischio associati a BC (aspetti medici, riproduttività, *screening*), la loro storia familiare, peso corporeo, stile di vita e caratteristiche demografiche. L'intervista era relativa ai periodi precedenti la data di riferimento di ogni partecipante, che, per le pazienti con BC era quella della diagnosi, mentre per i controlli è stata assegnata in modo da riflettere la distribuzione di quelle dei casi. I tempi medi tra la data di riferimento e l'intervista erano di 18 mesi per i casi e di 20 per i controlli; i tempi mediani erano rispettivamente 16 e 19 mesi. L'analisi si è concentrata sulla cronologia dell'utilizzo di farmaci antipertensivi: le utilizzatrici attuali (*current users*) erano le donne che avevano usato questi farmaci sempre per almeno 6 mesi e li stavano ancora assumendo, dopo 6 mesi dalla data di riferimento; le ex-utilizzatrici (*former users*) avevano assunto questi farmaci sempre per almeno 6 mesi, ma avevano terminato più di 6 mesi prima della data di riferimento e le utilizzatrici a breve termine (*short-term users*) avevano assunto i farmaci per meno di 6 mesi, indipendentemente dalla loro frequenza di utilizzo. Nell'analisi sono state considerate solo le pazienti *current users*, che assumevano una classe di antipertensivi in confronto a quelle che utilizzavano antipertensivi di un'altra classe. Inoltre sono stati valutati i rischi associati a sottoclassi diverse di CCB, a breve o a lunga durata d'azione, diidropiridine o non-diidropiridine. È stata utilizzata una regressione logistica politomica per calcolare gli *odds ratio* (OR) e l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) per confrontare casi vs. controlli. Tutti i modelli sono stati aggiustati per età (intervalli di 5 anni), anno di riferimento e provenienza. Sono stati valutati diversi potenziali effetti modificatori dell'associazione tra uso di antipertensivi e rischio di BC; con il test di verosimiglianza non è stata riscontrata nessuna associazione significativa ($p > 0,05$). Solo l'uso di alcool aumentava del 10% il rischio ed è stato aggiunto come covariata nei modelli statistici finali. Dati sull'uso dei farmaci e di alcool sono andati perduti, quindi i controlli sono risultati essere 891, 905 i casi di IDC e 1055 di ILC. Sono state condotte analisi stratificate in base alla presenza del recettore per gli estrogeni (ER, *estrogen receptor*), creando 3 gruppi: IDC ER+ (n=735), IDC ER- (n=156), ILC ER+ (n=996). I controlli e i casi di IDC e ILC avevano una distribuzione simile per età, reddito familiare, ipertensione, malattie cardiache e ipercolesterolemia. Rispetto ai controlli, tra le pazienti con IDC e ILC c'erano meno donne africane-americane, laureate e obese ($BMI \geq 30$). Sia le pazienti con IDC che quelle con ILC avevano una familiarità di primo grado per BC, facevano uso di alcool e fumavano. Il numero di utilizzatrici di una terapia ormonale combinata estrogeno-progesterone era maggiore tra le pazienti con ILC, intermedio tra quelli di IDC e minore nei controlli. Complessivamente, l'uso attuale di antipertensivi, precedente e di breve termine non era associato con il rischio di IDC e di ILC. Un aumentato rischio in relazione all'uso per almeno 10 anni di CCB è stato riscontrato sia nei casi di IDC (OR=2,4; IC 95% 1,2-4,9; $p=0,04$) sia in quelli di ILC (2,6; 1,3-5,3; $p=0,01$). Questa associazione non variava sensibilmente quando i risultati venivano ulteriormente stratificati in base allo stato di ER (IDC ER+: 2,3; 1,3-5,3; IDC ER-: 3,1; 1,1-8,8 e ILC ER+: 2,6; 1,3-5,2). L'uso corrente di ACE inibitori per almeno 10 anni era associato con un ridotto rischio sia di IDC

(0,7; 0,5-1,2) sia di ILC (0,6; 0,4-1,0); questa associazione non variava in relazione allo stato di ER (IDC ER+: 0,7; 0,5-1,2; IDC ER-: 0,5; 0,2-1,4 e ILC ER+: 0,6; 0,4-0,97). Per altre categorie di farmaci considerate non è stata trovata nessuna associazione significativa. I rischi associati a diuretici tiazidici e non tiazidici sono stati valutati separatamente, ma nessuno è risultato significativo. Le stesse relazioni sono state osservate nelle analisi ristrette al solo uso di antipertensivi. Nella valutazione dei rischi associati alle sottoclassi di CCBs, tra gli utilizzatori di farmaci ad azione breve si è riscontrato un rischio maggiore di 3,7 volte di IDC (1,2-11,8) e di 3,6 volte di ILC (1,2-11,4). A causa della scarsa frequenza dell'utilizzo di farmaci ad azione breve, l'effetto della durata del loro utilizzo non è stata valutata. Non si è riscontrata associazione tra utilizzo di CCBs ad azione prolungata e aumento del rischio di IDC e ILC (IDC: 2,7; 1,2-5,7; ILC: 2,5; 1,2-5,5). L'assunzione di non-diidropiridine aumentava del 60% il rischio di IDC e di ILC, l'utilizzo di diidropiridine solo per almeno 10 anni era associato con elevato rischio di IDC e ILC (IDC: 3,0; 1,0-8,9; ILC: 3,4; 1,1-9,9).

In conclusione un utilizzo prolungato di CCBs è associato ad un aumentato rischio di sviluppare BC, sia IDC che ILC, indipendentemente dalla presenza di ER.

I punti di forza di questo lavoro sono: disegno basato sulla popolazione, elevata risposta dei casi e dei controlli, ampiezza del campione e riferimento ad un periodo di uso diffuso di antipertensivi. Sono però necessari ulteriori studi per confermare questi risultati e per individuare i possibili meccanismi biologici dell'associazione tra uso di CCB e rischio di BC. L'editoriale sottolinea l'importanza di questo studio, considerando l'elevato utilizzo di farmaci antipertensivi negli Stati Uniti e l'incidenza di BC nelle donne, ribadisce però anche la necessità di approfondire e di riconfermare questi risultati in quanto dati derivanti da uno studio osservazionale non possono essere sufficienti per modificare la pratica clinica.

Parole chiave:

Farmaci antipertensivi, carcinoma mammario, studio caso-controllo.

Bibliografia:

Li CI et al. Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk Among Women Aged 55 to 74 Years. JAMA Intern Med. Published online August 05, 2013. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9071

Coogan PF. Calcium-Channel Blockers and Breast Cancer: A Hypothesis Revived. JAMA Intern Med. Published online August 05, 2013. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9069.

Metformina per perdita di peso e controllo metabolico in pazienti sovrappeso con schizofrenia e disordini schizoaffettivi

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'aspettativa di vita per i pazienti con schizofrenia è notevolmente ridotta rispetto alla popolazione generale e almeno il 50% di questa riduzione è imputabile a patologie cardiovascolari. Gli eventi avversi degli antipsicotici includono aumento di peso, iperlipidemia e un alterato metabolismo del glucosio e possono aumentare il rischio cardiovascolare a 10 anni e la morte per malattie cardiovascolari. Nonostante ciò esistono poche evidenze derivanti da *trial* randomizzati che aiutino a gestire l'aumento di peso indotto da antipsicotici e i relativi deficit metabolici. Tra i trattamenti autorizzati dalla FDA per la perdita di peso, le opzioni per i pazienti schizofrenici sono limitate. Recenti metanalisi hanno dimostrato che tra i farmaci non autorizzati dalla FDA per la perdita di peso, metformina, topiramato, sibutramina, fenfluramina e riboxetina presentano una modesta efficacia nei confronti dell'aumento di peso indotto da antipsicotici.

La metformina è in grado di determinare una modesta riduzione del peso corporeo in pazienti con diabete di tipo 2 attraverso una diminuzione dell'appetito e un rallentamento dello svuotamento dello stomaco. I risultati degli studi sul suo utilizzo per ridurre il peso o prevenirne l'aumento

indotto da antipsicotici sono talvolta positivi, indicativi o negativi. Una metanalisi degli studi disponibili (n=7) ha mostrato una riduzione del peso di circa 3 Kg dopo 3-4 mesi di trattamento soprattutto in popolazioni ben definite, compresi i bambini, adulti con primo episodio di schizofrenia, e individui prevalentemente non obesi.

Questo studio esamina, per la prima volta, l'effetto della metformina sulla perdita di peso in un campione di adulti sovrappeso con patologia psicotica cronica.

Lo studio randomizzato in doppio cieco è stato condotto tra marzo 2009 e febbraio 2010 presso 17 centri clinici di ricerca statunitensi accademici, Veterans Affairs e privati, convenzionati con il *National Institute of Mental Health-funded Schizophrenia Trials Network* negli Stati Uniti.

Sono stati esaminati pazienti ambulatoriali stabili con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, con un indice di massa corporea (BMI) ≥ 27 che hanno ricevuto metformina o placebo per 16 settimane (in rapporto 1:1). I criteri di inclusione comprendevano pazienti non ricoverati con un'età compresa tra 18 e 65 anni, con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo determinato attraverso il DSM-IV^a; una durata di malattia ≥ 1 anno, un BMI ≥ 27 ; e in trattamento con uno o una combinazione di due antipsicotici approvati dalla FDA da 2 mesi e senza nessuna modifica del dosaggio nel mese precedente l'ingresso nello studio.

I criteri di esclusione comprendevano: pazienti ricoverati, un punteggio nella scala di gravità CGI-S^b ≥ 6 (grave o molto gravemente malati), diabete mellito, un livello di glucosio a digiuno >125 mg/dL; trattamento attuale o precedente con metformina; attuale trattamento con insulina o ipoglicemizzanti orali, il trattamento con più di due antipsicotici, l'uso di qualsiasi farmaco per la perdita di peso nel mese precedente; gravidanza o allattamento, disturbi della tiroide, e ogni seria malattia medica instabile. Inoltre, considerato che, raramente, la metformina può determinare acidosi lattica, sono stati esclusi i soggetti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, malattia epatica, acidosi metabolica, uso di mezzo di contrasto iodato, o abuso di alcool o dipendenza nel mese precedente.

Dopo la randomizzazione, i partecipanti hanno iniziato il trattamento con metformina (500 mg) o corrispondente placebo due volte al giorno per la prima settimana. Se ben tollerato, il farmaco in studio è stato poi aumentato a una capsula al mattino e due capsule dopo cena per la settimana successiva e poi aumentato fino alla dose finale di due capsule due volte al giorno alla settimana 3. La dose giornaliera totale di metformina è stata di 2 g. Tutti i partecipanti hanno ricevuto una consulenza settimanale su dieta ed esercizio fisico da svolgere durante lo studio attraverso 8 lezioni di 20-30 minuti e 7 telefonate di rafforzamento delle lezioni.

L'*outcome* primario è stata la valutazione del peso corporeo dal basale alla 16^o settimana. Gli *outcome* secondari comprendevano cambiamenti dal basale alla settimana 16 nel BMI, nella circonferenza della vita, nel rapporto vita-fianchi, nei livelli di colesterolo totale a digiuno, di colesterolo non-HDL, HDL, LDL, trigliceridi, glucosio, insulina ed HbA1c. Sono stati, inoltre, analizzati la frequenza e la gravità degli eventi avversi valutati utilizzando una scala di effetti collaterali adattata dallo studio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (N Engl J Med 2005; 353: 1209-1223), i segni vitali, parametri di laboratorio (velocità di filtrazione glomerulare stimata e della creatinina, ALT, AST, e livelli di lattato) e valutazione del CGI-S. Peso e segni vitali sono stati valutati allo *screening*, al basale, settimanalmente durante le prime 2 settimane di trattamento, e poi ogni 2 settimane fino alla settimana 16 di trattamento o all'uscita dallo studio. Le analisi del sangue sono state ottenute allo *screening*, al basale, e settimane 4, 8, 12, e 16; i punteggi CGI-S sono stati determinati al momento dello *screening*, al basale, e mensilmente fino alla 16^o settimana.

Dei 148 soggetti risultati idonei, 58 (77,3%) partecipanti che hanno ricevuto la metformina e 58 (81,7%) che hanno ricevuto il placebo hanno completato le 16 settimane di trattamento. L'età media era di 41,4 anni nel gruppo trattato con metformina e 45 anni nel gruppo placebo. In entrambi i gruppi era presente la stessa percentuale di donne reclutate (31%).

Il cambiamento medio nel peso corporeo è stato di -3,0 kg per i soggetti trattati con metformina e -1,0 kg per il gruppo placebo, con una differenza tra i gruppi di -2,0 kg. La differenza tra i gruppi ha dimostrato una significativa interazione tempo -trattamento (P = 0,007). Nel braccio di

trattamento attivo, la dose giornaliera finale media di metformina è stata di 1,88 g. Nelle 16 settimane, i partecipanti che hanno ricevuto metformina hanno sperimentato una riduzione di peso del 2,8%, a fronte di una riduzione dell' 1,0% tra coloro che hanno ricevuto placebo. Tredici partecipanti (17,3%) trattati con metformina, rispetto a 7 che hanno ricevuto placebo (9,8%) hanno perso più del 5% del loro peso iniziale. La metformina ha dimostrato anche un significativo vantaggio tra i gruppi per quanto riguarda il BMI (-1,0 nel gruppo metformina e -0,3 nel gruppo placebo, $P = 0,006$). Il livello di trigliceridi ha mostrato una differenza significativa tra i gruppi di -20,2 mg/dl ($P=0,0037$) ed un'interazione significativa tempo-trattamento ($P=0,04$), mentre non sono state riscontrate variazioni significative nei livelli di colesterolo totale, colesterolo non-HDL, HDL e LDL nei 2 gruppi. Per quanto riguarda il metabolismo del glucosio non sono state evidenziate differenze nei livelli di glucosio a digiuno ed insulina, mentre i livelli HbA1c hanno mostrato una differenza dello -0,07% tra i gruppi ($P=0,04$) ed un'interazione significativa tempo-trattamento ($P=0,039$). Effetti collaterali metformina-associati erano per lo più gastrointestinali e generalmente transitori, e raramente hanno portato ad una interruzione del trattamento.

Nella popolazione *intent-to-treat*, il 94,9% dei partecipanti nel gruppo metformina e il 96,0% nel gruppo placebo hanno dimostrato aderenza al farmaco in tutte le visite di studio per tutto (81% - 100%) o per la maggior parte (61% -80%) del tempo, senza differenze tra i gruppi. Per l'intervento comportamentale, l'84,9% dei partecipanti trattati con metformina e l' 89,7% di quelli trattati con placebo ha mostrato un' aderenza da ragionevole ad ottima, senza differenze tra i gruppi. Sono state riportate 10 reazioni avverse serie, 3 nel gruppo trattato con metformina e 7 nel gruppo placebo. Nessuna era però attribuibile alla metformina. Gli effetti collaterali associati alla metformina sono stati per lo più di natura gastrointestinale (diarrea nel 33,3% dei casi rispetto al 16,9% del placebo) e generalmente transitori, e raramente hanno portato a un'interruzione del trattamento (17 partecipanti trattati con metformina e 13 trattati con placebo hanno interrotto il trattamento). Le valutazioni di sicurezza per i segni vitali, per i livelli di ALT, AST, della creatinina, e per la velocità di filtrazione glomerulare non hanno rivelato nessun cambiamento in entrambi i gruppi. Solo i livelli di lattato hanno evidenziato un piccolo aumento nel gruppo metformina rispetto al placebo ($P=0,02$).

Dieci partecipanti nel gruppo metformina e 8 nel gruppo placebo hanno riportato un consumo di droghe (cocaina, oppiacei, o cannabis), ma non sono emerse differenze tra i gruppi.

Le analisi esplorative sull'effetto dell'età, del BMI basale, del sesso, dell'antipsicotico, del fumo e delle reazioni avverse hanno rivelato significative riduzioni di peso metformina-placebo nei partecipanti più giovani di età (<44 anni), con un BMI basale <33,38, negli uomini, e nei non fumatori.

Il trattamento con metformina per oltre 16 settimane è risultato moderatamente efficace nel ridurre il peso e altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari in pazienti ambulatoriali clinicamente stabili, in sovrappeso, con schizofrenia cronica o disturbo schizoaffettivo. Una significativa interazione tempo-trattamento suggerisce che i benefici della metformina possano aumentare con un trattamento più lungo.

L'editoriale relativo a questo studio commenta che dall'analisi del *trial* e di altri lavori sull'argomento emerge che la metformina riduce significativamente il peso corporeo e, nonostante questa riduzione sia modesta, determina dei benefici sui profili lipidico e glucidico. Generalmente, la metformina è ben tollerata ma la sua interruzione determina un nuovo aumento di peso. Inoltre, non è chiaro se vi sia una differenza tra l'efficacia della metformina in studi di prevenzione, nei quali la metformina viene prescritta insieme ai farmaci antipsicotici, e studi di intervento in cui la metformina viene aggiunta a una terapia antipsicotica stabile dopo che si è verificato un significativo aumento di peso. Rimane poi da chiarire se il beneficio limitato di un intervento sullo stile di vita mostrato nello studio rifletta la relativamente breve durata dello studio o il limitato coinvolgimento dei pazienti gravemente malati.

Servirebbero inoltre studi di comparazione tra metformina solo o in combinazione con altri farmaci, come per esempio il topiramato, che si è dimostrato efficace come farmaco per ridurre l'aumento di peso indotto da antipsicotici, oppure la combinazione metformina più topiramato.

Inoltre, dovrebbero essere svolti studi di comparazione tra i due farmaci antiobesità recentemente approvati, lorcaserin e fentermina più topiramato a rilascio prolungato, vs metformina e non solo vs placebo, per valutarne l'efficacia. Da considerare anche la possibilità di cambiare l'antipsicotico in uso. Per valutare la reale efficacia della metformina, saranno necessari studi che comprendano, per esempio, pazienti con diversa durata di malattia e di diverse etnie, che stratifichino i pazienti rispetto al primo episodio psicotico vs episodi multipli, e inoltre sarebbe utile uno studio di comparazione tra l'approccio preventivo e quello interventistico.

Parole chiave: metformina, schizofrenia, RCT

Conflitto di interesse: Diversi autori dello studio hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Jarskog, LF. et al. Metformin for Weight Loss and Metabolic Control in Overweight Outpatients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry* 2013; 170:1032-1040.

Editorial: Metformin for Antipsychotic-Related Weight Gain and Metabolic Abnormalities: When, for Whom, and for How Long? *Am J Psychiatry* 2013; 170:947-950.

Note

^a *Il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM) è uno strumento di diagnosi descrittiva dei disturbi mentali. Il suo approccio è quello di applicare la relativa stabilità dell'analisi descrittiva dei sintomi di patologie mediche all'universo dei disturbi mentali. DSM-IV è la quarta revisione di un lavoro di ricerca di consenso di mezzo secolo da parte dell'American Psychiatric Association. Il DSM segue un sistema multiassiale: divide i disturbi in cinque assi, così ripartiti:*

- *ASSE I: disturbi clinici, caratterizzati dalla proprietà di essere temporanei o comunque non "strutturali" e altre alterazioni che possono essere oggetto di attenzione clinica; disturbi clinici che possono essere riconducibili non solo al cervello e al sistema nervoso, ma anche a qualsiasi condizione clinica significativa che il soggetto può avere;*
- *ASSE II: disturbi di personalità e ritardo mentale. Disturbi stabili, strutturali e difficilmente restituibili ad una condizione "pre-morbosa"; generalmente, ma non necessariamente, si accompagnano a un disturbo di Asse I, cui fanno da contesto. Questo asse è divisa in sottoparagrafi corrispondenti ai diversi disturbi di personalità.*
- *ASSE III: condizioni mediche acute e disordini fisici*
- *ASSE IV: condizioni psicosociali e ambientali che contribuiscono al disordine*
- *ASSE V: valutazioni globali del funzionamento*

^b *Le scale di valutazione CGI (Clinical Global Impression) sono comunemente usate per misurare la gravità dei sintomi, la risposta al trattamento e l'efficacia dei trattamenti in studi di trattamento di pazienti con disturbi mentali. La scala CGI-S è una scala a 7 punti che permette di valutare la gravità della malattia del paziente al momento della valutazione, rispetto alla passata esperienza del clinico con pazienti che hanno la stessa diagnosi. Considerando complessivamente l'esperienza clinica, il paziente viene valutato sulla gravità della malattia mentale al momento del voto: 1, normale, buono; 2, malato di mente borderline; 3, leggermente malato; 4, moderatamente malato; 5, marcatamente malato; 6, gravemente malato; 7, estremamente malato.*

Efficacia comparativa degli antagonisti del recettore dell'angiotensina nella prevenzione della malattia macrovascolare in pazienti con diabete: studio di coorte basato sulla popolazione

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Le complicanze macrovascolari correlate al diabete sono la principale causa di morte in soggetti con diabete mellito di tipo 2. Diverse terapie hanno come obiettivo la riduzione degli eventi vascolari in questi pazienti; bloccare il sistema renina-angiotensina-aldosterone con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (*angiotensin receptor antagonists*, ARB, sartani) è una strategia

comunemente utilizzata per la molteplicità dei meccanismi con cui l'angiotensina II contribuisce al rischio di complicanze macrovascolari correlate al diabete e al maggiore profilo di tollerabilità che questi farmaci hanno rispetto agli ACE-inibitori (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*). Nella pratica clinica i sartani sono considerati largamente intercambiabili, tuttavia, studi sperimentali e piccoli trial comparativi suggeriscono che telmisartan presenta diverse caratteristiche pleiotropiche che lo distinguono da altri membri della stessa classe. Degno di nota il fatto che telmisartan è un agonista parziale di PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*), una caratteristica associata ad un miglioramento dei *markers* surrogati cardiovascolari in piccoli *trials* che hanno coinvolto pazienti con diabete di tipo 2. Non è ancora noto se l'attivazione di PPAR- γ telmisartan-mediata è associata ad una riduzione del rischio di eventi macrovascolari in pazienti con diabete paragonata agli altri sartani che non condividono questa proprietà.

Obiettivo di questo studio è stato paragonare il rischio di infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca e stroke in pazienti anziani trattati con telmisartan o con candesartan, irbesartan, losartan e valsartan. È stato ipotizzato che gli effetti pleiotropici del telmisartan potrebbero essere associati ad un più basso rischio di eventi macrovascolari in questi pazienti paragonato ad altri sartani.

Questo è uno studio retrospettivo di coorte basato sulla popolazione che ha coinvolto i residenti in Ontario affetti da diabete, di età ≥ 66 anni che hanno iniziato un trattamento con candesartan, irbesartan, telmisartan, losartan o valsartan tra il 1 aprile 2001 e il 31 marzo 2010. L'esposizione ai farmaci è stata determinata da dati ottenuti dall'*Ontario Drug Benefit database*, che contiene informazioni circa le prescrizioni dei farmaci dispensati ai residenti in Ontario di età ≥ 65 anni. I dati circa i ricoveri ospedalieri sono stati ottenuti dal *Canadian Institute for Health Information's Discharge Abstract database*, che contiene informazioni cliniche dettagliate relative a tutti i ricoveri ospedalieri in Ontario. Sono stati poi utilizzati, l'*Ontario Health Insurance Plan database* e l'*Ontario Diabetes Database* per identificare le attestazioni delle prestazioni mediche e per ottenere le informazioni sulle diagnosi di diabete, rispettivamente. Infine, è stato utilizzato l'*Institute for Clinical Evaluative Sciences Physician Database* per determinare le specialità dei medici ed il *Registered Person Database* per ottenere dati demografici dei pazienti. È stata definita una data indice corrispondente alla data in cui la prima prescrizione dei farmaci in studio è stata dispensata. Per limitare l'analisi ai pazienti che hanno assunto questi farmaci per la prima volta, sono stati esclusi i pazienti che avevano ricevuto una prescrizione per qualsiasi sartano nel corso dell'anno precedente la data indice. Sono stati esclusi i pazienti che hanno avuto una diagnosi di diabete dopo la prescrizione di un sartano, i pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio nei 5 anni precedenti l'inizio del trattamento e i pazienti che sono stati trattati con un ACE-inibitore in combinazione ad un sartano. È stato preso in considerazione l'utilizzo continuativo di un sartano se la prescrizione è stata riconfermata entro 1,5 volte il numero di giorni della prescrizione precedente. Sono stati inclusi i pazienti che sono stati trattati con diverse formulazioni dello stesso farmaco, ma sono stati esclusi coloro che sono passati al trattamento con un sartano diverso durante il *follow-up* o che hanno interrotto il trattamento. Infine, sono usciti dallo studio i pazienti dopo un totale di 5 anni di osservazione, pazienti deceduti durante lo studio o pazienti che avevano completato il *follow-up*.

L'*endpoint* primario composito è stato il ricovero ospedaliero per infarto del miocardio, scompenso cardiaco o stroke. Nell'analisi secondaria è stato determinato il tempo a ciascun *outcome* separatamente, e il tempo alla morte per tutte le cause. Per i pazienti con ricoveri multipli durante il periodo in studio, è stato considerato come *outcome* solo il primo ricovero. Per determinare i casi di decesso è stato utilizzato il *Registered Person Database* e per identificare le diagnosi durante i ricoveri ospedalieri sono stati utilizzati i codici dalla 9^a e 10^a edizione dell'*International Classification of Disease*.

Sono stati identificati 54186 pazienti con diabete che hanno iniziato un trattamento con sartani durante il periodo di studio. Di questi pazienti, 10940 (20,2%) hanno assunto candesartan, 8182 (15,1%) hanno assunto telmisartan e 13962 (25,8%) hanno assunto valsartan. I pazienti sono stati seguiti per un totale di 107315 anni/persona di trattamento. I pazienti sono risultati molto

simili in relazione alle caratteristiche demografiche, alle specialità dei medici prescrittori, alle comorbidità e ai trattamenti concomitanti. Nell'analisi principale, l'outcome primario si è presentato in 2712 (5,0%) pazienti che hanno assunto un sartano. Dopo un aggiustamento multivariabile, è stato osservato che telmisartan (*adjusted hazard ratio* [HR] 0,85, IC 95% 0,74-0,96) e valsartan (*adjusted HR* 0,86, 0,77-0,96) presentavano un rischio significativamente più basso per l'outcome primario quando comparati con irbesartan. Al contrario, non è stata osservata nessuna differenza nel rischio tra irbesartan e losartan (*adjusted HR* 0,93, 0,83-1,05) o candesartan (*adjusted HR* 0,86, 0,89-1,11). Nell'analisi secondaria, sono stati identificati 2708 decessi, 1505 ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca, 806 ricoveri per infarto acuto del miocardio e 804 ricoveri per stroke. È stato osservato un più basso rischio di insufficienza cardiaca con telmisartan vs. irbesartan (*adjusted HR* 0,80, 0,66-0,96), ma non è stata osservata una differenza significativa tra i sartani in tutte gli altri confronti. Nell'analisi dose-risposta, non è stata osservata una differenza del rischio di outcome primario con dosi moderate (*adjusted HR* 1,04, 0,95-1,14) o alte (*adjusted HR* 1,05, 0,90-1,23) di sartani rispetto a bassi dosaggi di questi farmaci. Le osservazioni principali non sono cambiate in maniera apprezzabile dopo gli aggiustamenti per dose, tuttavia l'efficacia di valsartan è stata alquanto attenuata (*adjusted HR* 0,88, 0,77-1,0).

Come per tutti gli studi osservazionali, è possibile che questi risultati presentino dei *bias* in relazione alle differenze intergruppo nel rischio di base di patologia macrovascolare e di morte. Tuttavia, questo sembra improbabile, perché tutti i gruppi erano altamente simili per le caratteristiche di base, per cui differenze residue risultano trascurabili. Un ampio *trial* randomizzato controllato potrebbe mostrare in maniera conclusiva, le differenze di efficacia tra i singoli sartani in pazienti con diabete: tuttavia, condurre uno studio di confronto di efficacia dei 5 diversi farmaci di questa classe potrebbe essere dispendioso e richiedere molto tempo. Infine, lo studio ha coinvolto pazienti con diabete di età ≥ 66 anni; questi risultati potrebbero quindi non essere applicabili a pazienti più giovani o a pazienti con ipertensione che non hanno il diabete. Anche se necessitano studi osservazionali aggiuntivi per confermare i dati ottenuti, questo studio suggerisce che un effetto di classe potrebbe non essere presente quando si utilizzano sartani per la prevenzione delle complicanze macrovascolari diabete-correlate o di insufficienza cardiaca, e che telmisartan e valsartan potrebbero essere farmaci di scelta per questa indicazione.

Telmisartan e valsartan sono entrambi associati ad un più basso rischio di ricoveri ospedalieri per infarto del miocardio, stroke o insufficienza cardiaca in soggetti adulti con diabete e ipertensione quanto paragonati agli altri sartani. Telmisartan e valsartan potrebbero essere, in questa classe di farmaci, quelli di scelta in questi pazienti.

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da Aziende farmaceutiche.

Parole chiave: antagonisti del recettore dell'angiotensina (sartani), complicanze macrovascolari diabete-correlate, studio retrospettivo di coorte.

Riferimenti bibliografici:

Antoniou T. et al. Comparative effectiveness of angiotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2013 Sep 3;185(12):1035-41. doi: 10.1503/cmaj.121771. Epub 2013 Jul 8.

Bevacizumab più capecitabina rispetto alla sola capecitabina in pazienti anziani con cancro del colon retto metastatico non precedentemente trattato: studio AVEX, di fase III, open-label e randomizzato

A cura della Dott. ssa Giulia Ferrari-Toninelli

I pazienti anziani sono spesso sottorappresentati negli studi clinici sul tumore del colon-retto metastatico, nonostante l'età media alla diagnosi sia di circa 69 anni, e circa il 61% dei pazienti riceve la diagnosi all'età di ≥ 65 anni. I rischi connessi con la vecchiaia devono essere presi in considerazione quando si considerano le opzioni di trattamento, dal momento che i pazienti anziani hanno più probabilità rispetto ai pazienti più giovani di presentare declino della funzione d'organo e comorbidità. Bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato contro il VEGF-A, migliora la progressione e la sopravvivenza complessiva quando aggiunto alla chemioterapia nel trattamento di I e II linea e nell'estensione del trattamento in seguito a progressione del cancro metastatico. I dati provenienti da studi clinici randomizzati e da ampi studi di coorte osservazionali hanno suggerito che il miglioramento della sopravvivenza associato all'uso di bevacizumab nel trattamento di I linea è simile nei pazienti anziani e nella popolazione generale. Le Linee Guida internazionali raccomandano l'utilizzo di fluorouracile e capecitabina, con o senza bevacizumab, come trattamento per i pazienti con tumore del colon-retto metastatico per i quali un trattamento più intensivo non sia indicato. I risultati di studi di fase II hanno suggerito la fattibilità e la potenziale efficacia di bevacizumab con capecitabina in pazienti con carcinoma coloretale metastatico di età ≥ 70 anni. Tuttavia, l'assenza di specifici dati da studi randomizzati e la percezione dell'aumento di effetti tossici in pazienti anziani con comorbidità hanno portato a riserve sull'utilizzo di questo tipo di trattamento.

L'obiettivo del presente studio è stato la valutazione di efficacia e sicurezza di bevacizumab più capecitabina rispetto alla sola capecitabina in pazienti anziani con carcinoma coloretale metastatico.

AVEX (Avastin negli anziani con Xeloda) è uno studio di fase III, randomizzato, in aperto e multicentrico. Lo studio è stato condotto tra luglio 2007 e dicembre 2010. I partecipanti sono stati reclutati da 40 centri in 10 Paesi (Austria, Canada, Ungheria, Italia, Messico, Polonia, Slovenia, Corea del Sud, Spagna, e Regno Unito). I criteri di inclusione comprendevano: età ≥ 70 anni, diagnosi istologica o citologica di carcinoma del colon-retto; evidenza di metastasi; diagnosi del cancro del colon-retto effettuata 6 mesi o meno prima dell'inizio dello studio; almeno una lesione misurabile; malattia valutabile secondo i criteri RECIST*, un *performance status* secondo ECOG di 0-2**; *clearance* della creatinina ≥ 30 ml/min; aspettativa di vita di ≥ 3 mesi al momento dell'arruolamento. I pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia adiuvante (o neoadiuvante in pazienti con cancro rettale) erano ammissibili se tale terapia fosse stata completata più di 6 mesi prima dell'inizio dello studio. I criteri di esclusione comprendevano: precedente chemioterapia per il cancro del colon-retto metastatico o trattamento adiuvante anti-VEGF; malattia cardiovascolare clinicamente significativa; eventi tromboembolici nei 6 mesi precedenti; storia clinica di proteinuria; evidenza clinica di metastasi cerebrali o una storia di malattia del SNC (se non adeguatamente trattata); attuale o recente (entro 10 giorni dalla prima dose del trattamento) uso di acido acetilsalicilico (>325 mg al giorno), altri farmaci anti-infiammatori non steroidei; anticoagulanti o farmaci trombolitici a dose terapeutica; storia di altri tumori nei 5 anni precedenti. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere capecitabina (1000 mg/m² per via orale due volte al giorno dal giorno 1 al giorno 14) da solo o con bevacizumab (7,5 mg/kg per via endovenosa al giorno 1), somministrato ogni 3 settimane fino alla progressione della malattia, alla comparsa di inaccettabili effetti tossici, o al ritiro del consenso. L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera da progressione, definita come il tempo trascorso tra la randomizzazione e la progressione di malattia o morte per qualsiasi causa. Gli *endpoint* secondari erano la sicurezza (eventi avversi di qualunque grado, qualunque evento avverso di grado uguale o superiore al terzo, o conseguente al trattamento, o che avesse condotto ad interruzione del trattamento o a modifiche nelle dosi, o evento avverso serio o mortale o specificamente correlato a bevacizumab o chemioterapia); miglior risposta globale confermata (definita come la miglior risposta del paziente dall'inizio del trattamento fino alla progressione della malattia o alla morte, secondo i criteri RECIST versione 1.0); la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta globale; la durata della risposta, la percentuale dei pazienti che hanno raggiunto il controllo della malattia, e la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS, definita come il tempo

tra la randomizzazione e la morte per qualsiasi causa). Lo studio è stato progettato per rilevare una riduzione del 31% del rischio di progressione della malattia, cioè un HR di 0,69, corrispondente ad un aumento della sopravvivenza libera da progressione di 4,5-6,5 mesi (*unstratified log-rank test* e *COX regression*). Il metodo di Kaplan-Meier è stato utilizzato per la stima della progressione libera da malattia e la sopravvivenza complessiva, e per valutare le differenze tra i gruppi di trattamento. Le differenze fra i gruppi nella proporzione di pazienti con una risposta complessiva o che avevano raggiunto il controllo della malattia sono state analizzate con il test di Fisher. Tutte le analisi di efficacia si basavano su di una popolazione *intention-to-treat*.

Sono stati randomizzati 280 pazienti (140 bevacizumab più capecitabina; 140 sola capecitabina); le caratteristiche basali erano simili nei due gruppi di trattamento (età media 76 anni, ECOG *performance status* 0-1 nella maggior parte, presenza di comorbidità). La durata media di esposizione al trattamento è stata di 5,8 mesi (IQR 2,6-11,1) vs 4,2 mesi (1,9 -7,2). Bevacizumab più capecitabina sono stati somministrati per una media di nove cicli (IQR 4:15) e capecitabina in monoterapia è stata assunta per una media di sei cicli (09:57). Il trattamento è stato interrotto a causa della progressione della malattia in 68 (50%) di 137 pazienti vs 88 (63%) di 139 pazienti. E' stata necessaria una modifica della dose in 72 (54%) su 134 pazienti vs 59 (43%) di 136. La sopravvivenza libera da progressione risultava essere significativamente più lunga con bevacizumab e capecitabina rispetto a capecitabina da sola (media 9,1 mesi [95% IC 7,3 -11,4] vs 5,1 mesi [4,2 -6,3]; HR 0,53 [0,41 -0,69], $p < 0,0001$). Un maggior numero di pazienti trattati con bevacizumab e capecitabina hanno avuto una risposta globale al trattamento rispetto a quelli del gruppo capecitabina (27 [19%] vs 14 [10%] $p = 0,04$). Allo stesso modo, un maggior numero di pazienti nel primo gruppo ha ottenuto il controllo della malattia rispetto al secondo gruppo (104 [74%] vs 81 [58%], $p = 0,01$). La durata della risposta è stata simile nei due gruppi di trattamento (media 9,0 mesi vs 9,4 mesi [95% IC 8,3-10,0 vs 95% IC 6,2-12,6]). La sopravvivenza media globale è stata 20,7 mesi vs 16,8 mesi (95% IC 17,0-26,0 vs 12,6-20,1; HR 0,79, 95% IC 0,57 -1,09; $p = 0,18$). La sopravvivenza globale è stata 73,6% (95% IC 64,8-80,6) ad 1 anno e 44,3% (34,3-53,8) a 2 anni con il trattamento di combinazione rispetto al 60,0% (50,5 -68, 2) e 35,1% (25,4 -45,0) con la sola capecitabina. Centoquattro (37%) dei 280 pazienti hanno ricevuto almeno un successivo trattamento dopo progressione della malattia. Una percentuale più alta di pazienti trattati con bevacizumab più capecitabina rispetto a capecitabina da sola ha avuto eventi avversi in generale o correlati al trattamento di grado 3 o peggiori. Eventi avversi gravi si sono verificati in 40 (30%) su 134 vs 42 (31%) su 136 pazienti, ed eventi avversi gravi correlati al trattamento si sono verificati in 19 (14%) vs 11 (8%) pazienti. Gli eventi avversi di grado uguale o superiore a 3 di particolare interesse per il bevacizumab o la chemioterapia sono stati la sindrome mano-piede (21 [16%] vs 9 [7%]), diarrea (9 [7%] vs 9 [7%]), e tromboembolia venosa [8%] vs 6 [4%]). Decessi correlati al trattamento si sono verificati in 5 pazienti nel gruppo trattato con la combinazione e in 4 nel gruppo capecitabina. L'evento avverso di qualsiasi grado più comune di particolare interesse per bevacizumab è stato l'emorragia (34 [25%] vs 9 [7%]).

Lo studio ha raggiunto l'*endpoint* primario, dimostrando che il trattamento con bevacizumab più capecitabina aumenta significativamente la sopravvivenza libera da progressione nei pazienti anziani con cancro del colon retto metastatico rispetto alla sola capecitabina. I limiti, discussi dagli stessi autori, sono rappresentati dalla non sufficiente potenza dello studio, che non ha permesso di evidenziare differenze nella OS e ed il fatto che lo studio non si è stato condotto in cieco, il che potrebbe aver introdotto dei *bias* nella segnalazione degli *outcome*.

Bevacizumab più capecitabina rappresenta un'opzione terapeutica aggiuntiva nei pazienti anziani con carcinoma metastatico del colon-retto, in particolare in quelli che sono inadatti alla chemioterapia con oxaliplatino o irinotecan.

L'editoriale sottolinea il raggiungimento dell'*endpoint* primario e auspica che l'introduzione delle terapie molecolari con farmaci anti-VEGF e anti-EGFR, possa ulteriormente contribuire al miglioramento della prognosi del cancro metastatico del colon retto, che ha visto negli ultimi 25

anni, grazie all'introduzione della terapia con fluoropirimidina e successivamente alla chemioterapia con irinotecan od oxaliplatino, un crescente aumento dell'aspettativa di vita. L'autore riconosce inoltre l'importanza di uno studio condotto esclusivamente sulla popolazione anziana che, pur rappresentando almeno il 50% degli affetti da cancro del colon-retto metastatico, è scarsamente rappresentata negli studi clinici (per la scarsa propensione a trattare questa categoria di pazienti con chemioterapia o farmaci biologici, a causa del rischio di tossicità e dell'elevata comorbidità dei pazienti stessi). Un altro merito riconosciuto al trattamento combinato con bevacizumab e capecitabina è quello di avere un sufficiente profilo di sicurezza ed in particolare di non aumentare in maniera significativa la percentuale di trombo-embolia arteriosa e venosa, evento avverso temuto nel paziente anziano.

Lo studio AVEX potrebbe quindi stabilire un nuovo standard di cura per gli anziani con carcinoma metastatico del colon-retto, proponendosi come regime terapeutico a bassa tossicità; infatti lo studio ha dimostrato un miglioramento clinico significativo di bevacizumab in combinazione con la fluoropirimidina, confermando in fase III i risultati di precedenti studi. Un pool di analisi di tre studi di prima linea (NO16966, AVF2107g, AVF2192g) ed uno studio di seconda linea (E3200) avevano già dimostrato che, nel paziente anziano, bevacizumab ha un effetto sulla sopravvivenza libera da progressione simile a quello osservato in pazienti di età inferiore ai 65 anni. Tuttavia l'autore non ritiene che la combinazione capecitabina e bevacizumab potrà sostituire la chemioterapia di combinazione. Infatti sia lo studio clinico FOCUS2 sia le analisi di dati accorpati supportano l'uso di oxaliplatino o irinotecan in soggetti anziani o pazienti fragili con carcinoma coloretale avanzato, nei quali il beneficio clinico è risultato simile a quello dei pazienti più giovani. Infine, un'analisi di dati accorpati ha mostrato che la chemioterapia di combinazione come trattamento di I linea (rispetto a fluoropirimidina in monoterapia) apporta un miglioramento leggermente superiore nella sopravvivenza globale in pazienti con una *performance status* di 2 rispetto a quelli con una *performance status* di 0-1, il che suggerisce che la chemioterapia riduca il rischio di morte precoce per cancro, in alcuni pazienti anziani senza comorbidità ma con carico tumorale pesante. Inoltre, la chemioterapia di I linea potrebbe essere particolarmente importante per il miglioramento della sopravvivenza globale nei pazienti anziani che potrebbero non sempre ricevere i trattamenti di salvataggio intensivi. L'autore conclude affermando che la scelta del regime di trattamento più adatto è ancora una sfida difficile nei pazienti anziani e che un valido aiuto per la selezione dei pazienti in grado di tollerare trattamenti intensivi possa essere dato dalle valutazioni geriatriche, in grado di stimare la probabilità della comparsa di effetti tossici gravi dati dalla chemioterapia.

Parole chiave: bevacizumab, cancro metastatico del colon-retto, paziente anziano

Conflitti d'interesse: lo studio AVEX è stato sponsorizzato da Roche. Alcuni autori sono consulenti o hanno ricevuto onorari da diverse aziende farmaceutiche

Riferimenti bibliografici:

Cunningham D et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013, S1470-2045(13)70154-2.

Kubicka S. Low-toxicity treatment for colorectal cancer in elderly people. *Lancet Oncol.* 2013, S1470-2045(13)70426-1.

Note:

**I criteri del Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) distinguono le lesioni neoplastiche in misurabili e non misurabili. La valutazione delle modifiche cui vanno incontro le lesioni tumorali nel corso del trattamento deve essere effettuata mediante esame clinico o istologico. La risposta al trattamento viene distinta in remissione completa (scomparsa delle lesioni tumorali), remissione parziale (riduzione delle lesioni tumorali di almeno il 30%), stabilizzazione (riduzione della lesione neoplastica inferiore al 30%) e progressione (aumento superiore al 20% e comparsa di nuovi siti di malattia).*

*** La scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è usata per la valutazione del grado di progressione della malattia e dell'influenza della malattia sulla capacità del paziente di svolgere le quotidiane attività. Tale scala va da 0 a 5, in cui 0 indica che il paziente è attivo, 1 che non è in grado di svolgere*

attività impegnative ma può ancora svolgere lavori di natura leggera o sedentaria, 2 che è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività, 3 che è in grado solo di prendersi cura di sé, 4 che è completamente disabile, 5 che è morto.

Fonti di informazione utilizzate dalle Agenzie Regolatorie per la generazione di avvisi di sicurezza sui farmaci

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Lo studio del contesto in cui le Autorità Regolatorie basano le loro decisioni sulle valutazioni di sicurezza dei farmaci è un importante argomento clinico e di sicurezza pubblica. La valutazione del rapporto beneficio/rischio di un farmaco è condotta durante il suo intero ciclo di vita, dallo sviluppo clinico alla fase successiva all'autorizzazione. Prima dell'immissione in commercio, i farmaci sono valutati in studi clinici randomizzati (RCT) con una durata limitata e rigidi criteri di inclusione/esclusione, per un'indicazione terapeutica ben definita, e in un numero di pazienti relativamente piccolo. Per questo, alcuni eventi avversi vengono identificati solo dopo l'immissione in commercio, e possono essere sufficientemente gravi da richiedere una modifica nel profilo di sicurezza del farmaco, il che può portare a un cambiamento del suo foglio illustrativo o addirittura al ritiro dal mercato. Le segnalazioni spontanee *post-marketing* sono utili a identificare eventi avversi rari e/o gravi che non potevano essere anticipati nella fase pre-approvazione. Tuttavia, questo sistema ha delle limitazioni, quali la sottosegnalazione o la mancanza di dati sul numero di individui esposti, per cui generalmente sono necessari ulteriori studi per confermare i segnali identificati. Gli studi osservazionali potrebbero riflettere meglio la natura di eventi avversi che si verificano nella pratica clinica, perché includono popolazioni poco rappresentate negli RCT, come anziani, donne gravide, o pazienti con comorbidità. Un segnale relativo alla sicurezza può essere generato anche da altre fonti: dati pre-clinici, studi osservazionali longitudinali, o persino da informazioni su altri farmaci della stessa classe.

Lo scopo dello studio è di condurre una revisione sul tipo di pubblicazione delle fonti di dati a supporto delle rivalutazioni del rapporto beneficio/rischio dei farmaci, condotte dalle quattro principali Autorità Regolatorie in tema di sicurezza tra gennaio 2010 e dicembre 2012.

È stata condotta una ricerca su siti internet per identificare tutti gli avvisi di sicurezza diramati da U.S. Food and Drugs Administration (FDA), Health Canada, European Medicines Agency (EMA) e Australian Therapeutics Goods Administration (TGA). Sono stati inclusi solo gli avvisi in cui la relazione causale tra l'esposizione a un farmaco sospetto e l'occorrenza di un evento avverso era stata valutata per la prima volta tra il 2010 e il 2012, considerando solo i farmaci sul mercato e contemporaneamente inclusi in una delle 30 classi più prescritte al mondo, utilizzate ambulatorialmente. Sono stati esclusi: prodotti naturali e sanitari, dispositivi medici, mezzi di contrasto, interazioni tra farmaci e farmaco-cibo, errori terapeutici, valutazioni di mancanza di efficacia ed eventi avversi avvenuti durante l'uso *off-label*. Per ogni avviso di sicurezza sono stati ricavati: data della prima pubblicazione; Autorità Regolatoria che l'ha emesso; farmaco sospetto; evento avverso; tipo di fonte dei dati a supporto della valutazione (disegno dello studio, risultati per l'*outcome* di interesse, il tipo di pubblicazione); aggiornamenti del foglio illustrativo. Nello studio sono stati inclusi 59 avvisi di sicurezza (5 pubblicati da TGA, 13 da Health Canada, 16 da FDA e 25 da EMA), che hanno valutato 42 quesiti clinici, di cui 28 da una sola autorità regolatoria. Sono stati analizzati 32 farmaci/classi di farmaci. Di tutti gli avvisi, 33 (56%) erano supportati da segnalazioni spontanee *post-marketing* (fra cui 12 [20%] in modo esclusivo), 24 (41%) riguardavano RCT (8 [14%] esclusivamente), 16 (27%) studi di coorte, 13 (22%) studi caso-controllo e 11 (17%) *case report/case series**. Meta-analisi di RCT, meta-analisi di studi osservazionali, coorti retrospettive e *surveys* (prospettici o retrospettivi) erano a supporto delle decisioni regolatorie ognuno in 6 casi (10%). Health Canada ed EMA non hanno fornito evidenze scientifiche a supporto di due valutazioni (3%). Il disegno degli studi che hanno consentito la

revisione di tre avvisi di sicurezza (5%) non era specificato. Il tipo di pubblicazione era il seguente: 22 avvisi (37%) erano supportati da evidenze sia pubblicate che non pubblicate. La maggioranza di quelle non pubblicate consisteva in segnalazioni spontanee *post-marketing* (17/22). In 4 casi, gli studi sono stati pubblicati come lavori scientifici successivamente alla comunicazione delle decisioni regolatorie. Ventuno avvisi (36%) erano basati solamente su evidenze scientifiche non pubblicate, la maggior parte dei quali (16/21) su segnalazioni spontanee *post-marketing*, seguite dai risultati di RCT (7/21). Quattordici (24%) erano supportati esclusivamente da evidenze scientifiche già pubblicate, nella maggioranza dei casi in studi osservazionali (8/14). La sezione del foglio illustrativo più frequentemente aggiornata era "avvertenze/precauzioni" (n=40; 68%), seguita dalle "controindicazioni" (n=17; 29%). Gli aggiornamenti della sezione "dosaggio" dovuti a nuove raccomandazioni sono stati fatti in 8 valutazioni (14%) e nuovi *box warning* sono stati inseriti in due casi (3%). L'autorizzazione alla commercializzazione di un'associazione tra farmaci (2%) è stata sospesa in modo preventivo. In 8 casi (14%), le autorità hanno confermato che il rapporto beneficio/rischio per il farmaco restava positivo. Il profilo di sicurezza di 9 farmaci/classi di farmaci (15%) rimaneva sotto revisione. Il TGA ha preso una decisione regolatoria basata sulla valutazione condotta dall'FDA su statine, rischio di aumento della glicemia ed effetti collaterali cognitivi.

Lo studio ha dimostrato che le Autorità Regolatorie hanno revisionato numerose fonti di informazione a supporto delle loro decisioni in materia di sicurezza, includendo dati pubblicati e non. Le fonti principali comprendevano segnalazioni spontanee *post-marketing*, studi clinici sperimentali e osservazionali. Nella maggioranza delle rivalutazioni del rapporto beneficio/rischio erano presenti segnalazioni spontanee, e una notevole proporzione delle valutazioni di sicurezza (20%) è stata condotta esclusivamente con questa fonte. Tali eventi sono propensi a essere riportati dagli operatori sanitari o dai pazienti quando avvengono entro un periodo relativamente breve dall'inizio del trattamento o in seguito a un incremento della dose. I risultati sono in accordo con quanto riportato da altri studi, confermando il valore del sistema di segnalazione spontanea in farmacovigilanza nel portare prove di rischi iatrogeni.

In questo studio, le evidenze da RCT supportavano un numero notevole di decisioni regolatorie. Quando gli RCT costituivano l'unica fonte, spesso l'evento avverso era un end-point dello studio stesso (es. prolungamento dell'intervallo QT, sanguinamento, mortalità). Nonostante i trial clinici siano considerati la più affidabile fonte di evidenze scientifiche, la maggior parte è disegnata per valutare i più frequenti eventi avversi precoci. Gli studi osservazionali sono più coinvolti nella rilevazione di eventi avversi a lungo termine, e i dati ottenuti potrebbero meglio rappresentare la frequenza di effetti nocivi nella pratica clinica effettiva. Infatti, molte decisioni normative dovute a eventi avversi con una lunga latenza (fratture, eventi cardiovascolari, neoplasie) erano basate soprattutto su studi di coorte e caso-controllo. Per quanto riguarda la qualità delle evidenze, limitazioni metodologiche potrebbero pregiudicare la valutazione della causalità, come ha concluso l'EMA sull'associazione tra antiepilettici e osteopatie. Nella maggior parte dei casi analizzati, le evidenze non erano state immediatamente pubblicate nella letteratura scientifica o erano di difficile accesso alla comunità scientifica, il che poneva l'Autorità Regolatoria in una posizione di imparità per la conduzione di analisi critiche. Tuttavia, l'accesso a dati non pubblicati può permettere a sperimentatori indipendenti di condurre valutazioni secondarie su specifiche questioni di sicurezza e chiarire importanti interrogativi, com'è successo per gli SSRI nel trattamento della depressione infantile. Sorprendentemente, solo tre dei 59 segnali studiati erano stati contemporaneamente analizzati dalle 4 Agenzie Regolatorie: pioglitazone e cancro della vescica, contraccettivi ormonali combinati contenenti drospirenone e tromboembolismo venoso, citalopram e prolungamento dell'intervallo QT. Inoltre anche quando un segnale era valutato simultaneamente da più Agenzie, le decisioni a riguardo erano prese con un tempistica molto diversa, come nel caso degli inibitori di pompa protonica e le fratture ossee o l'ipomagnesiemia, pioglitazone o escitalopram. Nonostante siano state redatte Linee Guida per armonizzare le attività di farmacovigilanza in tutto il mondo, le differenze nei Sistemi Sanitari, nelle procedure regolatorie, nelle risorse umane, economiche e culturali possono contribuire alla variabilità delle strategie di gestione del rischio tra i Paesi, come nel caso delle discrepanze nell'aggiornamento del foglio illustrativo da parte di FDA ed EMA sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS non selettivi.

In conclusione, le segnalazioni spontanee post-marketing hanno supportato la maggior parte delle rivalutazioni del rapporto rischio/beneficio, confermando il valore di tali rivalutazioni nell'individuare eventi avversi sconosciuti. È emersa la necessità di armonizzare le diverse Autorità Regolatorie per quanto riguarda il processo decisionale in materia di sicurezza sui farmaci.

Parole chiave: farmacovigilanza; agenzie regolatorie; fonti di informazione; revisione.

Riferimento Bibliografico: Alves C, Macedo AF, Marques FB. Sources of information used by regulatory agencies on the generation of drug safety alerts. Eur J Clin Pharmacol 2013, Jul 27 [Epub ahead of print].

Note

**Il case safety report è una documentazione di sicurezza che fornisce l'informazione più completa disponibile relativa ad un singolo caso in un determinato momento.*

*In farmacovigilanza la parola case si applica ad un paziente che ha sperimentato una o più ADR. Tuttavia, l'espressione case series viene usata in tre accezioni differenti: -**segnalazione spontanea di ADR:** serie di case report che presentano un segnale forte, degno di approfondimenti. -**casi in una coorte di esposti:** casi osservati in modo prospettico in una serie di pazienti esposti al prodotto sospetto. -**registro dei casi:** lista dei casi rintracciati verificatisi in un ospedale, in una regione o in un Paese.*

Sicurezza ed efficacia della terapia con RNA interference (RNAi) per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'amiloidosi da transtiretina è una patologia caratterizzata dalla presenza di depositi amiloidi della proteina transtiretina (TTR), di origine epatica, in diversi tessuti e organi, quali i nervi periferici, il tratto gastrointestinale, il cuore e il rene. Oltre al fegato, anche i plessi corioidei e l'epitelio pigmentato retinico producono la TTR, che può, pertanto, depositarsi anche in corrispondenza del corpo vitreo e delle leptomeningi. Attualmente si conoscono circa 100 mutazioni del gene che codifica la TTR, responsabili di patologie autosomiche dominanti, quali la polineuropatia amiloidotica e la cardiomiopatia amiloidotica familiare.

Le mutazioni maggiormente riscontrate nella polineuropatia amiloidotica e nella cardiomiopatia amiloidotica familiare riguardano, rispettivamente, i geni V30M e V122I. Molti pazienti, con mutazioni della TTR in forma eterozigote, presentano depositi amiloidi di TTR mutante e non mutante. In pazienti con polineuropatia amiloidotica familiare, l'approccio terapeutico consiste nel trapianto di fegato, spesso associato a morbilità e mortalità. Tale intervento elimina la produzione della sola TTR mutante, pertanto la TTR non mutante continua a depositarsi dopo il trapianto e determina cardiomiopatia e aggravamento della già esistente neuropatia. Inoltre, poiché il trapianto non ha effetti sulla produzione di TTR a livello oculare e del SNC, la patologia a carico dell'occhio e delle leptomeningi peggiora progressivamente.

L'RNA interference (RNAi) è un meccanismo endogeno cellulare in grado di interferire con l'espressione genica mediante un processo di inattivazione genica post-trascrizionale, operato sull'RNA messaggero (mRNA). Il meccanismo consiste nell'associazione tra un piccolo frammento di RNA (*small interfering RNA* - siRNA) ed il complesso enzimatico RNA *induced silencing complex* (RISC). La produzione di un farmaco in grado di produrre gli stessi effetti ha richiesto l'utilizzo di nanoparticelle lipidiche, dimostrate altamente efficaci nel trasportare l'RNAi agli epatociti e nel ridurre, in modo duraturo, l'espressione genica a livello epatico. ALN-TTR01 ed ALN-TTR02 sono, rispettivamente, le nanoparticelle lipidiche di prima e seconda generazione in grado di veicolare siRNA. Tali formulazioni presentano proprietà fisico-chimiche simili, ma componenti lipidici ionizzabili differenti, che conferiscono differenti gradi di potenza. Ciascuna formulazione contiene al suo interno una identica sequenza di siRNA che ha come bersaglio una sequenza di mRNA nella regione mutante e non mutante di TTR.

Al fine di determinare l'efficacia e la sicurezza delle formulazioni ALN-TTR01 ed ALN-TTR02 nella riduzione della produzione di TTR, sono stati condotti due studi clinici di fase I, controllati con placebo, su pazienti e su volontari sani.

I criteri di eleggibilità per lo studio ALN-TTR01 di fase I sono stati: diagnosi provata di amiloidosi da TTR con neuropatia da lieve a moderata, età ≥ 18 anni, punteggio della scala di Karnofsky* di almeno 60, indice di massa corporea (body mass index – BMI) compreso tra 18,5 e 33,0, classe II o inferiore della scala della *New York Heart Association* (NYHA) per la diagnosi di scompenso cardiaco, adeguata funzionalità renale, epatica e tiroidea. Per lo studio ALN-TTR02 di fase I, i criteri sono stati, invece: età compresa tra i 18 e i 45 anni, buone condizioni di salute, valori di BMI compresi tra 18,0 e 31,5, adeguata funzionalità epatica ed ematologica.

Lo studio clinico ALN-TTR01 ha arruolato pazienti affetti da amiloidosi da TTR dal luglio 2010 al settembre 2011; lo studio ALN-TTR02 (sviluppato dopo ALN01) ha arruolato volontari sani da marzo a maggio 2012. Si è trattato, per entrambi, di studi clinici randomizzati multicentrici, condotti in singolo cieco e controllati con placebo. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ALN-TTR01 (alla dose di 0,01-1,0 mg/Kg), ALN-TTR02 (0,01-0,5 mg/Kg) o placebo (soluzione fisiologica) in rapporto 3:1. ALN-TTR01 e ALN-TTR02 sono stati somministrati per via endovenosa con un'infusione di durata compresa tra i 15 ed i 60 min; i pazienti hanno ricevuto una premedicazione (desametasone, acetaminofene, difenidramina, cetirizina o ranitidina) il pomeriggio precedente il giorno dell'infusione, al fine di minimizzare il rischio di comparsa di reazioni avverse correlate all'infusione stessa.

La valutazione dell'attività farmacodinamica di ALN-TTR01 e ALN-TTR02 è stata effettuata mediante il calcolo delle concentrazioni di TTR sierica (effettuato con un ELISA). La misura della TTR mutante e non mutante, per pazienti con mutazioni V30M, è stata, invece, effettuata mediante cromatografia liquida/ spettrometria di massa. Infine, sono state calcolate le concentrazioni di retinolo legante le proteine e vitamina A. Di tali parametri sono state effettuate 3 misurazioni prima della somministrazione di ALN-TTR01 e 4 misurazioni prima della somministrazione di ALN-TTR02. Il monitoraggio delle reazioni avverse è stato effettuato dall'inizio dello studio al giorno 28, ed ha incluso le analisi cliniche ematologiche, nonché la valutazione della funzione tiroidea. Al fine di determinare le caratteristiche farmacocinetiche e le concentrazioni di TTR-siRNA, contenuto in entrambi i dispositivi, sono state utilizzate una sonda di materiale oligonucleotidico per ALN-TTR01 e *ATTO-Probe-HPLC* per ALN-TTR02.

Il *t-test* è stato utilizzato per confrontare le terapie ALN-TTR01, ALN-TTR02 e placebo. È stata, inoltre, utilizzata una regressione lineare per verificare le correlazioni tra le concentrazioni dei geni mutanti e non mutanti e quelle di TTR, vitamina A e retinolo legante le proteine. I valori minimi di TTR, raccolti durante i 28 giorni successivi alla somministrazione del farmaco, sono stati analizzati mediante un'analisi di varianza con l'ausilio del *test di Tukey***. Infine, è stato utilizzato il *test di Cochran-Mantel-Haenszel* (test del chi-quadro).

Le dosi sono state decise in base ai risultati ottenuti in uno studio condotto su primati non umani in trattamento con ALN-TTR01 (1,0 mg/Kg), la riduzione media di TTR è stata del 50%; il gruppo trattato con ALN-TTR02, ha mostrato una riduzione di TTR del 75% dopo 7 giorni di trattamento al dosaggio di 0,1 mg/Kg e del 90% al 14° giorno al dosaggio di 0,3 mg/Kg.

Lo studio ALN-TTR01 ha arruolato 32 pazienti (56% maschi; 24 trattati con il farmaco, 8 con il placebo; età media = 37 anni). Le principali mutazioni del genotipo TTR hanno interessato V30M (n=29), Ser77Tyr (S77Y; n=2) e Ser77Phe (S77F; n=1). I pazienti affetti da amiloidosi da TTR sono stati arruolati per lo più in Portogallo e Svezia (n=23 e n=5), dove la patologia è endemica. Nessuno dei pazienti con mutazioni V30M ha ricevuto la terapia preventiva con tafamidis***. Lo studio ALN-TTR02 ha arruolato 17 volontari maschi (13 trattati con il farmaco, 4 con placebo; età media = 27 anni), provenienti dal Regno Unito. All'inizio degli studi, i livelli sierici di TTR sono risultati più bassi nei pazienti rispetto ai volontari. Dopo una singola dose di ALN-TTR01, compresa tra 0,1 e 0,7 mg/Kg, non sono stati riscontrati cambiamenti significativi in termini di riduzione della concentrazione di TTR, rispetto al placebo. Tali cambiamenti sono stati, invece, osservati al 7° giorno di trattamento (dose di 1mg/Kg), con una riduzione del 38% (P=0,01). Quattro pazienti

con mutazione V30M ed 1 paziente con mutazione S77Y hanno mostrato una riduzione compresa tra il 16% e il 41% al 28° giorno di terapia. Il paziente con mutazione S77F ha mostrato una riduzione dell'81% al 10° giorno.

I volontari trattati con ALN-TTR02, al dosaggio compreso tra 0,15 e 0,5 mg/Kg, hanno mostrato una notevole riduzione di TTR rispetto al gruppo trattato con placebo ($P < 0,001$). Dal momento che la migliore risposta al trattamento è stata riscontrata ai dosaggi indicati, solo un volontario è stato trattato con 0,5 mg/Kg. È stata, tuttavia, riscontrata una piccola variabilità nelle cinetiche di risposta, in particolare, con il dosaggio di 0,3 mg/Kg si è osservato al 3° giorno di trattamento una riduzione di TTR di oltre il 50%, al 10° giorno una riduzione pari quasi al 100%, per poi assistere ad una ripresa totale dei valori di TTR al 70° giorno. La massima riduzione di TTR ai dosaggi di 0,15 mg/Kg, 0,3 mg/Kg e 0,5 mg/Kg è stata pari, rispettivamente al 85,7%, 87,6% e 93,8%. In media, la massima riduzione per dosaggi di 0,15 mg/Kg e 0,3 mg/Kg è stata dell'82,3% (IC95%: 67,7-90,3) e del 86,8% (IC95%: 83,8-89,3); tali valori hanno mostrato una leggera variabilità, ma sono risultati piuttosto significativi rispetto al placebo ($P < 0,001$). La riduzione media al 28° giorno è stata pari al 56,6% (IC95%: 11,6-78,8), 67,1% (IC95%: 45,5-80,1) e 76,8%, rispettivamente per i pazienti in trattamento con 0,15 mg/Kg, 0,3 mg/Kg e 0,5 mg/Kg (un solo paziente).

Al fine di dimostrare l'efficacia di ALN-TTR02, le concentrazioni di TTR sono state misurate in un gruppo di volontari sani, arruolati per uno studio clinico di fase I e trattati con ALN-PCS, analogo dell'ALN-TTR02 e contenente siRNA legante PCSK9 (un gene coinvolto nell'assorbimento del colesterolo), formulato con le stesse nanoparticelle lipidiche usate in ALN-TTR02. Tale studio ha dimostrato la superiorità di ALN-TTR02, poiché dopo una singola dose di 0,4 mg/Kg di ALN-PCS, non sono stati riscontrati effetti sulla TTR, il che ha dimostrato l'efficacia di ALN-TTR02, in quanto in grado di agire direttamente su geni della TTR.

Non vi sono state, nel corso dello studio, reazioni avverse gravi correlate ai farmaci. Tuttavia, il 20,8% dei pazienti in trattamento con ALN-TTR01 al dosaggio di 0,4 mg/Kg ed il paziente in trattamento con ALN-TTR02 alla dose di 0,5 mg/Kg, hanno presentato reazioni avverse, da lievi a moderate, durante l'infusione. Tali reazioni hanno, talvolta, richiesto la sospensione momentanea dell'infusione e la somministrazione di glucocorticoidi; in ogni caso si sono risolte spontaneamente.

Gli studi hanno confermato l'efficacia del sistema siRNA nel raggiungere la sede epatica e modulare, attraverso l'RNAi, l'espressione genica. In particolare, è stata dimostrata l'efficacia di ALN-TTR01, già dopo una singola dose, nel sopprimere rapidamente la produzione epatica di TTR, e, ancor di più, quella di ALN-TTR02 che, al dosaggio di 0,3 mg/Kg, ha determinato il raggiungimento delle più basse concentrazioni di TTR dopo 28 giorni di trattamento.

I risultati suggeriscono che la riduzione dei livelli di TTR può migliorare il decorso dell'amiloidosi da TTR. Occorrono, tuttavia, dati supplementari a supporto dell'efficacia e della tollerabilità a lungo termine dei farmaci in studio.

Come riportato nell'editoriale, circa 10000 persone al mondo sono affette da polineuropatia amiloidotica familiare. Il principale intervento attuato, negli ultimi anni, per la cura dell'amiloidosi è stato il trapianto di fegato; questo organo è infatti deputato alla produzione di circa il 98% della TTR circolante. Tale procedura non esclude, tuttavia, complicazioni cardiache correlate ai depositi di natura amiloidotica. Il trattamento farmacologico risulta, pertanto, un'innovazione nel campo dell'amiloidosi, in particolare, quello rappresentato dal dispositivo siRNA, con il quale è possibile bloccare il trasferimento dell'informazione genetica dal DNA alle proteine. Esiste, tuttavia, un altro trattamento di particolare interesse, rappresentato da piccole molecole, somministrate per via orale, in grado di legare e stabilizzare i tetrameri di TTR circolanti, prevenendo così l'associazione di questi in monomeri, primo step della formazione di depositi amiloidei. Appartengono a questa classe di molecole il diflunisal, un FANS attualmente somministrato nel corso di studi clinici a pazienti con polineuropatia amiloidotica, e il tafamidis, un nuovo agente stabilizzante approvato in Europa per il trattamento della polineuropatia amiloidotica familiare ad esordio precoce. Esistono, infine, farmaci in grado di agire direttamente sui depositi fibrosi di TTR, determinandone la

distruzione, quali la doxiciclina, e farmaci in grado di aumentare l'attività dei macrofagi sui depositi amiloidei. Probabilmente, in futuro i nuovi trattamenti terapeutici potranno essere combinati al fine di agire sui differenti step dell'amiloidogenesi ed ottenere, quindi, migliori risultati.

Riferimento bibliografico:

Coelho T et al., Safety and Efficacy of RNAi Therapy for Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med 2013; 369:819-829.

Lachmann HJ, A New Era in the Treatment of Amyloidosis? N Engl J Med 2013; 369:866-868.

Parole chiave: amiloidosi, transtiretina, RNAi.

Conflitto di interesse: gli studi sono stati finanziati da Alnylam Pharmaceuticals, National Institute for Health Research (NIHR), Biomedical Research Centre at Guy's and St. Thomas' National Health Service Foundation Trust e dal King's College London.

Note:

*La Karnofsky Performance Status Scale, conosciuta anche come Scala (o Indice) di Karnofsky, è uno strumento di misura multidimensionale indicante le funzioni fisiche del paziente, particolarmente usato in campo oncologico.

** Il Tukey's tests permette di effettuare un numero qualsiasi di confronti tra coppie di trattamenti. Il valore critico è spesso indicato con HSD (Honest Significant Difference).

*** Qualificato come "medicinale orfano" il 28 agosto 2006, tafamidis (Vyndaqel®) ha ottenuto, il 16 novembre 2011, un'autorizzazione all'immissione in commercio con procedura centralizzata. Tafamidis appartiene alla classe C (medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti). Tafamidis è indicato per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina nei pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica.

Passaggio dei farmaci nel latte materno: aggiornamento su argomenti chiave

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

E' frequente che fra i medici non vi sia un'adeguata formazione sulla gestione delle terapie farmacologiche durante la gravidanza e l'allattamento. Molto comune è l'atteggiamento preventivista, che porta alla sospensione dei trattamenti necessari per la salute della donna perché potenzialmente dannosi per il feto o per il lattante e spesso questa scelta non si basa su evidenze scientifiche. Le informazioni sulla quota dei farmaci secreta nel latte materno sono scarse e, per alcune specialità medicinali, relative unicamente a studi condotti su animali.

Scopo del lavoro è quello di focalizzare l'attenzione sulla fase dell'allattamento, valutando il rapporto beneficio/beneficio sia per la madre che per il bambino. Si è voluto, poi, sottolineare come vi sia impellente l'esigenza di migliorare ed aggiornare le definizioni delle categorie di rischio in gravidanza e durante l'allattamento usate dalla FDA: la sezione gravidanza del foglietto illustrativo è compilata basandosi sugli studi preclinici e, in alcuni casi, su un piccolo numero di esposizioni umane involontarie verificatesi durante i trial clinici, senza nessuna richiesta di analisi sistematiche e di aggiornamento del foglietto illustrativo.

Diverse categorie di farmaci sono state prese in considerazione:

Antidepressivi, ansiolitici ed antipsicotici. Diversi sono i lavori in letteratura che descrivono la farmacocinetica di sostanze psicoattive in donne in allattamento, ma solitamente si tratta di piccoli studi osservazionali in piccoli gruppi di pazienti. La segnalazione di eventi avversi nel lattante stata fatta, attraverso studi di lunga durata, sempre su un numero esiguo di soggetti; ciò rende l'interpretazione dubbia per possibili fattori confondenti (trattamenti prenatali, esposizione a più di

un trattamento). Molti farmaci ansiolitici, antidepressivi e stabilizzanti dell'umore sono presenti in basse concentrazioni nel latte materno: la concentrazione nel bambino sembra, infatti, essere <2% della dose materna (aggiustata per il peso) e/o il rapporto concentrazione latte:plasma inferiore a 1. Una concentrazione >10% della dose assunta dalla madre è stata segnalata per alcuni inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina, antipsicotici, ansiolitici e stabilizzanti dell'umore. Bupropione, diazepam, fluoxetina, citalopram, litio, lamotrigina e venlafaxina raggiungono livelli clinicamente significativi nel latte materno (>10%). Dati sull'escrezione nel latte materno non sono disponibili per più di un terzo dei trattamenti psicoattivi. A causa della lunga emivita di molte di queste molecole e/o del loro metabolismo, oltre che per l'imaturità delle funzioni epatica e renale del lattante, il farmaco o i suoi metaboliti possono essere dosati nel plasma del bambino e, quindi, trovarsi anche nel sistema nervoso.

Farmaci per la disassuefazione da fumo di sigaretta o per la disintossicazione da sostanze d'abuso/per la dipendenza da alcol. L'abitudine al fumo di sigaretta della madre non è una controindicazione assoluta all'allattamento. Ciononostante, per molte ragioni, compresa l'associazione sindrome della morte improvvisa infantile-tabacco, le donne devono essere incoraggiate a smettere di fumare e a minimizzare l'esposizione al fumo passivo. La terapia di sostituzione della nicotina è permessa durante l'allattamento, purché la dose sia inferiore rispetto a quella normalmente assunta tramite il fumo di sigaretta, poiché la nicotina passa liberamente nel latte materno e viene assorbita per via orale come nicotina (prediligere formulazioni *short-acting*); la FDA sconsiglia, invece, l'impiego di bupropione e vareniciclina. L'esposizione ad alcol o sostanze d'abuso può interferire con la capacità di giudizio della madre, compromettendo la possibilità di prendersi cura del neonato, nonché essere causa di importanti tossicità nel lattante. L'alcol è stato associato ad un alterato sviluppo motorio e a scarsa crescita dopo la nascita, a diminuzione del consumo di latte e disturbi del sonno. Il consumo occasionale di alcol (0,5 g/kg/die, equivalenti a 200 ml di vino o due lattine di birra al giorno) è, comunque, accettabile. Limitate sono, per ora, le informazioni relative a disulfiram e naltrexone, impiegati nel trattamento delle dipendenze da alcol; la FDA ne scoraggia l'assunzione durante l'allattamento. L'impiego di amfetamine da parte della madre può causare ipertensione, tachicardia e convulsioni nel lattante; in studi condotti su animali si sono, poi, osservati effetti a lungo termine sul comportamento (difficoltà di apprendimento, deficit della memoria, alterata capacità locomotoria). Le benzodiazepine possono portare ad apnea, cianosi, sindrome d'astinenza, sedazione e convulsioni. La cocaina è stata correlata ad intossicazione, convulsioni, irritabilità, vomito, diarrea, brividi. L'eroina a sintomi d'astinenza, tremore, agitazione, vomito, mancanza di appetito. Metadone, buprenorfina e naltrexone sono i tre agenti approvati dalla FDA per il trattamento della dipendenza da oppioidi; la prosecuzione dell'allattamento in pazienti sottoposte a questa terapia presuppone che queste mantengano l'astinenza, non siano affette da HIV e che siano inserite in un rigoroso programma terapeutico con supporti sociali efficienti. I potenziali eventi avversi associati all'assunzione di metadone e buprenorfina includono letargia, difficoltà respiratorie e riduzione della crescita postnatale. Gli effetti dell'uso a lungo termine del metadone non sono noti, anche se si calcola che la quota di farmaco effettivamente assunta dal lattante sia <3% di quella materna (aggiustata per il peso). Anche se la quantità di metadone assunta tramite il latte materno non è sufficiente a prevenire una crisi d'astinenza nel neonato, è tuttavia consigliato sospendere l'allattamento in modo graduale. Non è, invece, consigliato l'uso di buprenorfina e naltrexone, poiché studi su animali hanno dimostrato una riduzione della produzione latte e della vitalità della prole. Il LSD è un potente allucinogeno anche per il bambino. La metamfetamina può condurre a morte il lattante e persistono nel latte materno sino a 48 h. L'ecstasy (metilene diossimetamfetamina) viene secreta sotto forma dei suoi metaboliti (amfetamine) nel latte materno. La marijuana (*cannabis*) può portare ad un ritardato sviluppo motorio a 1 anno, letargia, a poppate meno frequenti e di breve durata e la concentrazione raggiunta nel plasma può essere elevata in figli di madri che ne fanno largo uso. La fenciclidina causa allucinazioni e tossicità nel lattante.

Farmaci impiegati per la terapia del dolore. Raramente l'assunzione da parte della madre di una dose terapeutica di codeina può portare a livelli pericolosamente elevati del suo metabolita attivo, la morfina, nel plasma del lattante; è stato segnalato un caso di morte in seguito ad allattamento

da parte di una madre con metabolismo ultrarapido della codeina: il livello di morfina dopo la morte era pari a 87 ng/ml vs i 2,2 ng/ml normalmente presenti nei lattanti e i 10-12 ng/ml considerati terapeutici in età neonatale. L'assunzione materna di codeina è stata, inoltre, associata ad apnea, bradicardia, cianosi e sedazione. Sia per la codeina che per l'idrocodone (anch'esso metabolizzato dal CYP2D6) vanno strettamente monitorati segni e sintomi di tossicità sia nel neonato che nella madre, tenendo presente la variabilità genotipica legata alla specie ed al gruppo etnico. Nelle donne che necessitano di un trattamento con oppioidi devono essere scelti preferibilmente altri principi attivi, come la morfina o l'idromorfone (anche se la FDA ne scoraggia l'uso), per i quali non vi sia una così alta variabilità di metabolizzazione. In ogni caso, deve essere prescritta la minor dose efficace per il minor tempo possibile. La somministrazione per via epidurale o attraverso l'analgesia controllata dal paziente minimizzano l'esposizione neonatale. Ossicodone, pentazocina, propoxifene e meperidina non sono consigliati durante l'allattamento. Quando non siano necessari gli oppioidi per il dolore moderato-severo, un'alternativa può essere rappresentata dai FANS. Se il controllo del dolore riesce ad essere adeguato, vanno preferiti farmaci a breve emivita, come ibuprofene e paracetamolo. Anche se l'emivita dell'ibuprofene può aumentare nel neonato, soprattutto se pretermine, la quantità escreta nel latte materno è minima. Nonostante la ridotta *clearance* renale del paracetamolo, l'epatotossicità è meno comune nel neonato che nei bambini più grandi, in parte per la minor disponibilità in questa fascia d'età dei citocromi che convertono il farmaco nel suo metabolita tossico. Altri FANS sono associati allo sviluppo di emorragie gastroenteriche ed eventi cardiaci a lungo termine (alcuni autori suggeriscono, comunque, che celecoxib, flurbiprofene e naprossene siano compatibili con l'allattamento, perché meno dell'1% viene escreto nel latte materno). Dati limitati sono disponibili per gli altri FANS e la FDA ne sconsiglia l'uso in questa fase della vita della donna. Basse dosi di aspirina (75 - 162 mg/die) sono accettabili, mentre l'impiego di dosi elevate va sconsigliato (la concentrazione nel plasma raggiunge il 40% di quella terapeutica e sono stati segnalati *rash*, anomalie della conta piastrinica, sanguinamenti, acidosi metabolica).

Galattogoghi. Mancano le evidenze che supportino l'impiego di sostanze che stimolino la lattazione, inclusi antagonisti dopaminergici (come domperidone e metoclopramide), fitofarmaci ed ormoni. Il domperidone è stato associato allo sviluppo di aritmie, arresto cardiaco e morte improvvisa, quando somministrato ev, ed allungamento del QT, quando assunto *per os* da lattanti e bambini (studio placebo-controllato, n=42). La letteratura è controversa sull'effettiva capacità della metoclopramide di aumentare la prolattina e, quindi, la produzione materna di latte; sicuramente l'eliminazione del farmaco è prolungata nel neonato, fattore che predispone all'accumulo del farmaco ed allo sviluppo di tossicità da sovradosaggio, come la metaemoglobinemia. Eventi avversi correlati all'uso di metoclopramide sono distonia, depressione, ideazioni suicidarie, disturbi del tratto gastrointestinale e discinesia tardiva, questi rischi nella madre ne limitano l'uso. Alternative terapeutiche proposte sono l'ossitocina somministrata attraverso spray nasale o il fieno greco (che contiene cumarina, possibile interazione con i FANS), ma la loro efficacia terapeutica non è stata provata.

Fitofarmaci ed erbe medicinali. Nonostante il largo impiego di fitoterapici ed erbe medicinale nelle donne in allattamento (>43% nel 2004), scarse sono le informazioni relative alla sicurezza di questi prodotti. Poiché il processo di produzione non prevede la valutazione di efficacia e sicurezza, come per i farmaci, le sostanze possono essere valutate come dannose solo dopo la commercializzazione (es. kava e yohimbina). Dati di sicurezza sono mancanti anche per alcune erbe largamente impiegate durante la gravidanza, come camomilla, *actaea racemosa*, *caulophyllum thalictroides*, agnocasto, echinacea, ginseng, ginkgo, iperico (erba di San Giovanni) e valeriana. Eventi avversi sono stati riportati nelle madri e nei lattanti: l'iperico è stato correlato a coliche, sonnolenza e letargia nel bambino. Infine, anche se l'impiego di supplementazioni di ferro e vitamine è considerato sicuro in gravidanza ed allattamento, non si può affermare lo stesso per altri principi nutritivi (es. triptofano, associato a miosite eosinofila).

Diagnostica per immagini. Quando possibile, le procedure diagnostiche in elezione devono essere rinviate. Per molti radiofarmaci viene consigliato di interrompere l'allattamento, in modo da non esporre il lattante a più di 1 mSv (100 mrem). Per le sostanze che possono concentrarsi nel tessuto mammario va, inoltre, evitato il contatto con il bambino.

Vaccini. Vaccini inattivati (tossoidi tetanico, tossoidi difterico e vaccino acellulare contro la pertosse, antipolio, antinfluenzale, anti-epatite A, anti-HBV, anti-HPV) non sottopongono a rischi il lattante. Molti vaccini vivi non sono stati associati alla secrezione del virus nel latte materno: l'immunizzazione dopo il parto vs morbillo, varicella e rosolia è raccomandata nelle donne che non siano state precedentemente immunizzate. I bambini sono, invece, considerati ad alto rischio dopo l'esposizione al vaccino contro il vaiolo o la febbre gialla (meningoencefalite).

Per valutare rischi e benefici della somministrazione di un dato farmaco durante l'allattamento, il medico deve considerare diversi fattori: il bisogno della madre di assumere la terapia, i potenziali effetti del farmaco sulla produzione latte, la quota di farmaco effettivamente escreta nel latte materno, l'entità dell'assorbimento orale da parte del lattante e la probabilità che si sviluppino eventi avversi nel bambino.

È accettabile impiegare un farmaco con un profilo di sicurezza scarso solo se la patologia materna mette in pericolo la vita della donna. Fondamentali sono, inoltre, le caratteristiche chimiche e farmacologiche delle specialità medicinali o fitoterapiche assunte dalla madre: sostanze non ionizzate, con basso peso molecolare, piccolo volume di distribuzione, scarso legame alle proteine plasmatiche materne e liposolubili sono facilmente escrete nel latte materno; molecole con una lunga emivita si accumulano più facilmente nel latte materno; un'elevata biodisponibilità orale facilita l'assorbimento del farmaco da parte del lattante. Importante è, poi, valutare il *timing* di esposizione (effetti collaterali sono più frequenti prima dei due mesi di vita e rari dopo il sesto mese) e la durata del trattamento (in fase acuta o in cronico); così come la storia clinica della madre (HIV, patologia neoplastica) e del bambino (parto pretermine, riduzione della clearance, immaturità degli enzimi dediti alla metabolizzazione degli xenobiotici).

Nel prossimo futuro la farmacogenetica potrà essere una valida guida all'individualizzazione della terapia, poiché lo sviluppo di eventi avversi può dipendere da caratteristiche intrinseche, geneticamente determinate, della madre e del lattante.

Un utile riferimento per il clinico può essere il database LacMed, consultabile all'indirizzo <http://toxnet.nlm.nih.gov>. Parte del *National Library of Medicine's (NLM) Toxicology Data Network (TOXNET®)*, LactMed è un database che raccoglie informazioni su farmaci ed integratori alimentari/fitofarmaci che possono interferire con l'allattamento al seno, sui livelli di tali sostanze nel latte materno e nel sangue dei lattanti, sui possibili effetti avversi secondari all'esposizione e su eventuali alternative terapeutiche.

La FDA si è, inoltre, impegnata a redigere un documento (*Lactation*, che sostituirà l'attuale sezione *Nursing Mothers*) che fornisca al clinico l'entità del rischio per il lattante e considerazioni cliniche basate su dati scientifici, di cui sia disponibile la bibliografia; ciò affinché il clinico possa avere un punto di riferimento preciso e facilmente traducibile nella pratica clinica. Attualmente disponibile è un altro documento FDA: "Guidance for Industry: Clinical Lactation Studies: Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Labeling", disponibile all'indirizzo <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127505.pdf>.

Parole chiave: allattamento, farmaci, lattante.

Riferimento Bibliografico:

Sachs HC; COMMITTEE ON DRUGS. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013 Sep;132(3):e796-809. doi: 10.1542/peds.2013-1985. Epub 2013 Aug 26.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Registro ADAPT-DES: l'importanza di testare la reattività piastrinica in pazienti sottoposti a doppia antiaggregazione dopo intervento di PTCA*A cura del Dott. Dario Botti*

La relazione tra reattività piastrinica e trombosi dello *stent*, sanguinamento maggiore e altri eventi avversi tipici post-impianto non sono mai stati esaminati a dovere.

La possibilità di trombosi dello *stent* dopo PTCA è associata ad un alto tasso di infarto del miocardio e morte. Studi di farmacodinamica relativi a pazienti trattati con clopidogrel hanno dimostrato un'ampia variabilità circa la risposta piastrinica, associandola a possibili eventi cardiovascolari e trombosi dello *stent*.

Lo scopo dell'articolo è stato determinare la relazione tra reattività piastrinica durante la terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel e gli outcome clinici dopo l'impianto di *stent* a rilascio di farmaco. L'innovatività di questo studio sta nel fatto che gli studi effettuati in precedenza avevano una popolazione molto limitata o tassi di trombosi molto bassi.

Il registro ADAPT-DES è un registro prospettico e multicentrico di pazienti trattati con successo con uno o più *stent* a rilascio controllato di farmaco. Si è proceduto con un accertamento della reattività piastrinica in quei pazienti che avevano subito una PTCA analizzando i valori attraverso il sistema *VerifyNow point-of-care*, che misurava il tasso dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta attraverso *P2Y12 Reaction Unit* (PRU), assegnando in seguito diversi valori di cut-off per la reattività piastrinica. L'*endpoint* primario era trombosi dello *stent* definita o possibile, altri *endpoint* erano altre cause di morte, infarto del miocardio e sanguinamento clinicamente rilevante. Sono stati arruolati circa 11000 pazienti all'interno di 10 ospedali statunitensi e 15 ospedali europei, a tutti è stato impiantato uno *stent* approvato da FDA o con marchio CE e tutti i pazienti hanno intrapreso una doppia terapia farmacologica antiaggregante. L'unico criterio di esclusione è stato il verificarsi di una complicanza maggiore durante l'intervento o prima dell'effettuazione del test che saggiava la reattività piastrinica, oltre ad eventuale programmazione di bypass dopo la PTCA.

Il test per la reattività piastrinica è stato effettuato dopo una PTCA con esito positivo e dopo un periodo idoneo ad assicurare un pieno effetto antiaggregante da parte di ASA e clopidogrel, utilizzando i test *VerifyNow Aspirin*, *P2Y12* e il saggio *IIB/IIIa* commercializzati dalla ditta *Accumetrics*, San Diego. Se durante la procedura di PTCA venivano utilizzati epitifibatide o tirofiban, veniva richiesto un periodo di *wash-out* di almeno 24 ore prima di effettuare il test, mentre era richiesto un periodo di *wash-out* di almeno dieci giorni se veniva somministrato abciximab. Dopo la procedura i pazienti venivano tutti trattati cronicamente con ASA senza limiti di tempo e con clopidogrel per almeno un anno. I risultati del test venivano raccolti in un database computerizzato. I *follow-up* clinici sono stati effettuati a 30 giorni, 1 anno e 2 anni. I risultati di questo studio hanno riportato i valori a 1 anno, periodo in cui i pazienti avevano assunto sicuramente la doppia antiaggregazione. Sono stati raccolti i valori derivanti dalla misura della reattività piastrinica con le seguenti unità di misura: *VerifyNow Aspirin reaction units* (ARU), *VerifyNow P2Y12 baseline reactivity* (BASE), *P2Y12 reactions units* (PRU), e *P2Y12 percent inhibition* e *VerifyNow IIB/IIIa aggregation unit* (PAU). È quindi stata definita la reattività piastrinica al clopidogrel utilizzando 2 livelli di cut-off identificati da elevata reattività piastrinica all'ADP (*VerifyNow P2Y12* >208 PRU e ≥230 PRU), nella fattispecie i valori di alta reattività piastrinica al clopidogrel si verificavano se si registravano valori di PRU superiori a 208, sebbene si fossero verificati analoghi risultati di reattività anche se il test riportava valori maggiori o uguali a

230 PRU. Allo stesso modo un'alta reattività piastrinica all'ASA si verificava se il valore superava 550 ARU.

Fra gennaio 2007 e Settembre 2010 sono stati arruolati 8665 pazienti (non sono stati raggiunti gli 11000 previsti per vincoli di budget), di questi 82 (0,9%) sono stati esclusi a causa del mancato rispetto del periodo di *wash-out*. La popolazione finale è quindi stata di 8583 pazienti, ed è stata arruolata anche una coorte di pazienti ad alto rischio, con un'ampia percentuale di diabetici e con patologie cardiovascolari pregresse. Gli *stent* sono stati impiantati in 12942 lesioni per 10113 vasi, con una media di 1,7 lesioni per paziente e una lunghezza totale media di 32,5 mm; circa 2/3 degli *stent* era a rilascio di everolimus.

Sono stati ottenute misurazioni valide per 8449 (98,4%) pazienti con il test *VerifyNow P2Y12* e 8527 (99,3%) pazienti con *VerifyNow Aspirin*, 20,3 ore dopo l'intervento di PTCA. Il valore medio di PRU è stato 188 (97) e quello di ARU 419 (55). 3610 (42,7%) pazienti hanno avuto un alto valore di reattività piastrinica al clopidogrel quando è stato applicato il valore di *cut-off* di 208 e 2961 (35%) pazienti quando è stato applicato il valore di 230 o più. 478 (5,6%) pazienti hanno avuto un valore di ARU superiore al valore di *cut-off* di 550. il valore medio di P2Y12 BASE è stato 310, quello di percentuale di inibizione del 40% e il valore di Iib/IIIa PAU 193.

Una tienopiridina (clopidogrel per il 99,7% dei casi) è stata prescritta per tutti i pazienti, come pure l'ASA, e sono stati assunti con continuità; 8246 (96,1%) pazienti hanno completato il primo anno di follow-up.

Una trombosi dello *stent* è avvenuta in 70 pazienti (0,84%), 53 (0,63%) di questi eventi sono stati angiograficamente confermati come tali, gli altri come possibili trombosi dello *stent*. Di queste trombosi 40 (57,1%) sono avvenute durante i primi 30 giorni. Il valore di P2Y12 PRU e di percentuale di inibizione sono stati individuati come strettamente correlati ad una possibile trombosi, più precisamente valori di alta reattività piastrinica sono stati associati ad un tasso aumentato di possibile o definita trombosi dello *stent*, utilizzando come *cut-off* il valore di PRU maggiore di 208 (1,3% vs 0,5%; HR 2,54 [95% CI 1,55-4,16], p=0,0002), o con un valore di *cut-off* di 230 o superiore (1,3% vs 0,6%, HR 2,16 [1,35-3,47], p=0,001). In 6723 pazienti che hanno assunto una tienopiridina senza mai interromperla durante l'intero anno, la possibilità di intercorrere in una trombosi possibile o definita è stata ulteriormente aumentata anche nei pazienti con PRU superiore a 208 o meno (1,4% vs 0,6%, p=0,002). Non ci sono state associazioni significative fra P2Y12 BASE, Iib/IIIa PAU o ARU e trombosi dello *stent*, sottolineando il fatto che il valore di PRU superiore al *cut-off* è un valore predittivo indipendente per la trombosi dello *stent*: a questi livelli, infatti, l'esame è in grado di aumentare il rischio di trombosi addirittura per il 35% dei pazienti, anche fra la coorte di pazienti con comorbidità. Diverse dosi di carico di clopidogrel (75 mg, fra 75 e 600 mg, superiore a 600 mg) sono associate ad un livello progressivamente minore di PRU, ma il tasso di trombosi a un anno non differisce significativamente.

Durante l'anno di terapia 369 (3,1%) pazienti hanno avuto un infarto del miocardio, 531 (6,2%) pazienti hanno avuto un sanguinamento clinicamente rilevante; nell'analisi successiva i pazienti che avevano registrato un valore di PRU maggiore di 208 i tassi di infarto erano notevolmente aumentati, mentre i tassi di sanguinamento erano significativamente diminuiti. Nell'analisi per univariabili la mortalità durante il primo anno risulta molto più alta nei pazienti con un valore di PRU superiore a 208, anche se l'aumentata reattività è associata anche ad altri noti predittori di mortalità quali età, diabete, precedente infarto, sindrome coronarica acuta, anemia. Dopo un'analisi per multivariabili, però, il valore di PRU maggiore di 208 non è più significativamente associato ad un aumento di mortalità, ma ad un aumento di rischio.

Il valore di ARU superiore a 550 non è mai stato significativamente correlato a infarto del miocardio o morte, ma è stato correlato a sanguinamento clinicamente rilevante.

Le principali conclusioni derivanti da questo registro sono che l'alta reattività piastrinica al clopidogrel è un valore predittivo indipendente per la trombosi dello *stent* durante il primo anno di terapia, le complicanze emorragiche e ischemiche sono strettamente correlate alla mortalità, un alto valore di PRU non è un fattore predittivo indipendente di mortalità e che la

reattività piastrinica all'ASA non è strettamente associata con la trombosi dello stent, infarto del miocardio o morte, ma può essere predittiva per sanguinamento clinicamente rilevante. Questi risultati suggeriscono che nuove molecole o strategie farmacologiche personalizzate dovrebbero essere sviluppate per migliorare gli effetti della terapia antiaggregante nei pazienti sottoposti a procedura di impianto di stent.

L'editoriale di MJ Price ricorda, però, che l'efficacia antiaggregante dei nuovi inibitori del P2Y12, quali prasugrel e ticagrelor, non conciliano perfettamente l'auspicio dello studio: vengono infatti riportati significativi sanguinamenti e complicanze emorragiche. Inoltre, nonostante i risultati dello studio siano biologicamente rilevanti, non ne esce una chiara strategia tale da implementare al meglio la terapia farmacologica antiaggregante *post-stent*.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato sponsorizzato da ditte quali Boston Scientific, Abbott Vascular, Medtronic, Cordis, Biosensors, The Medicines Company, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Volcano e Accumetrics.

Parole chiave: *Reattività piastrinica, Studio ADAPT-DES, PTCA.*

Riferimenti bibliografici:

Stone et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382:614-23.

Price MJ. Platelet reactivity after coronary stenting. *Lancet*. 2013;382:583-4.

I pazienti anziani giudicano i dispositivi di medicazione multi-comparto facili da utilizzare e qual è il più semplice?

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

Circa il 50% dei pazienti non rispetta il trattamento medico prescritto, portando ad esiti economici, nonché di salute, negativi. La popolazione con un'età superiore ai 65 anni ha una aumentata prevalenza di comorbidità, con la conseguente prescrizione di un numero maggiore di farmaci rispetto ai pazienti più giovani. La non-aderenza al trattamento deriva da una mancanza di capacità e di disponibilità a seguire la medicazione così come prescritta dal medico; quindi, spesso risulta da una combinazione di fattori intenzionali e non-intenzionali.

Nonostante le scarse evidenze circa l'impatto di dispositivi multi-comparto (MMD, *multi-compartment medication devices*) questi sono ampiamente prescritti dai medici per contrastare la scarsa aderenza alla prescrizione.

Gli MMD solitamente presentano una variazione nel design della confezione o del *blister*, che risulta suddiviso nei vari giorni della settimana con diversi compartimenti per ogni giorno così da permettere un migliore controllo delle dosi.

Il *packaging* dei farmaci riveste diverse funzioni tra cui proteggere i farmaci dall'ambiente esterno ed evitare il contatto con i bambini; queste caratteristiche possono però rappresentare una difficoltà per pazienti che presentano ridotte/compromesse funzioni cognitive e/o fisiche.

Anche se gli MMD sono per lo più mirati alle persone anziane, i produttori di questi dispositivi non richiedono che vengano controllati su questa popolazione con la conseguenza che risultano necessarie ulteriori ricerche per valutare l'effettiva facilità d'uso.

Lo scopo del lavoro è stato quello di confrontare 3 tipologie di MMD circa la facilità d'uso; valutare se una abilità funzionale dei pazienti è collegata alla valutazione di semplicità d'uso e determinare l'importanza degli aspetti legati alla semplicità d'uso nell'influenzare il giudizio generale dei pazienti.

I pazienti idonei sono stati identificati dai medici del reparto *Medicine for Older Persons* Ospedale universitario inglese di Norwich; i pazienti dovevano essere sottoposti ad almeno una terapia

farmacologica e presentare un livello colloquiale di inglese. Basandosi su 148 posti letto in 4 diversi reparti con un *turn-over* medio di 14 giorni, sono stati, perciò, raccolti dati su 600 pazienti e alla fine ne sono risultati idonei 120. Le informazioni riguardanti i pazienti comprendevano età, sesso, sistemazione-abitativa pre-ricovero e il numero di farmaci prescritti regolarmente; attraverso la compilazione del questionario i pazienti hanno segnalato un loro eventuale precedente utilizzo di MMD o qualsiasi problema nell'accedere ai farmaci a causa del *packaging*.

Sono stati selezionati test validati che comportano un carico minimo per i partecipanti con una accettabile sensibilità per valutare le funzioni cognitive (*Mini-Cog test*), l'acuità visiva (*Vocational-Near-Vision Test Type*) e la destrezza manuale (*Grooved Pegboard*).

Per questo studio sono stati selezionati 3 MMD, Venalink[®], Nomad Clear[®] e Dosett[®]. Venalink[®] è un *blister* sigillato a freddo molto simile alla maggior parte dei dispositivi sigillati a caldo disponibili in commercio; Nomad Clear[®] rappresenta un sistema di dosaggio monitorato e, infine, Dosett[®] è simile alla maggior parte degli MMD venduti nelle farmacie per l'auto-riempimento o per il riempimento da parte delle badanti.

Ai partecipanti sono stati consegnati i 3 dispositivi ognuno contenente 7 giorni di placebo; per ogni MMD ai partecipanti è stato chiesto di leggere il testo indicante i giorni della settimana e le ore del giorno, di rimuovere una compressa placebo e, infine, di valutare i singoli dispositivi su una scala visuale analogica (VAS) a 10 punti. Un punteggio pari a 1 corrisponde ad una valutazione positiva (MMD di facile utilizzo, pratico) mentre un punteggio pari a 10 corrisponde ad una valutazione molto negativa (difficile utilizzo, scomodo). I partecipanti erano tenuti a valutare ogni MMD in base a 5 criteri: facilità nel leggere il testo sull'MMD, facilità nell'aprire il dispositivo per accedere al placebo, facilità nel rimuovere il placebo dal dispositivo, comodità percepita nel trasportare l'MMD, valutazione generale.

Dei 120 pazienti idonei, 50 (42%) hanno dato il loro consenso; tra questi la maggior parte era di sesso femminile mentre 12 (24%) partecipanti erano uomini, tutti con una età compresa tra i 77 e i 98 anni (età media 85 anni).

Prima del ricovero, quasi tutti i partecipanti vivevano nella loro casa: 26 (52%) vivevano da soli mentre 18 (36%) con un badante; 5 (10%) dei partecipanti vivevano in una casa di riposo e, infine, soltanto uno viveva in una casa di cura con servizio infermieristico.

I partecipanti presentavano da una a 15 prescrizioni (media 5) e 11 (22%) dei pazienti avevano già utilizzato in precedenza un dispositivo di questo tipo. Precedenti problemi di accesso ai farmaci sono stati riportati da 27 (54%) partecipanti.

Per quanto riguarda i test di valutazione delle abilità funzionali, il *Mini-Cog test* ha individuato 20 (40%) pazienti con diminuite funzioni cognitive; il *Grooved-Pegboard test* è stato rifiutato da 22 (44%) partecipanti a causa dell'eccessiva stanchezza, altri 15 (30%) non hanno completato il test, mentre dei 28 partecipanti al test, i 13 pazienti che lo hanno completato presentavano un tempo medio di 10.75 sec.

Circa le valutazioni dei dispositivi in base ai diversi criteri, non sono state riscontrate differenze significative tra i 3 dispositivi per quanto riguarda il criterio *text readability* (la maggior parte ha riportato uno *score* positivo), anche se sono state fatte delle piccole annotazioni.

Il Venalink[®] è risultato il dispositivo più difficile da aprire, richiedendo una eccessiva pressione per aprire il *blister* troppo piccolo e troppo flessibile.

I partecipanti hanno valutato più difficile rimuovere i farmaci e di più difficile trasporto sia il Venalink[®] che il Nomad Clear[®] rispetto al Dosett[®]. Solamente 18 e il 14% dei partecipanti ha giudicato comodi da trasportare, rispettivamente, il Venalink[®] e il Nomad Clear[®]; la critica più spesso riportata riguardava l'eccessiva dimensione dei dispositivi. Al contrario, il 32% dei partecipanti ha giudicato il dispositivo Dosett[®] come comodo da trasportare.

Ventisette partecipanti (54%) ha assegnato il miglior punteggio generale al Dosett[®], seguito dal Venalink[®] (14%) e dal Nomad Clear[®] (10%).

I partecipanti che presentavano diminuite funzioni cognitive hanno riportato maggiori difficoltà nell'apertura del Venalink[®] e nel prelevare i farmaci dal Nomad Clear[®] rispetto ai partecipanti con normali funzioni cognitive.

Non sono state trovate associazioni significative tra i risultati del *Grooved Pegboard test* e la capacità di aprire o prelevare i farmaci dall'MMD; significative e positive correlazioni sono state trovate tra i punteggi del *Vocational Near Vision Test Type* e la leggibilità del testo in tutti i dispositivi.

I risultati ottenuti in questo studio suggeriscono che una grande parte dei pazienti dotati di MMD potrebbe non essere in grado di accedere facilmente ai loro farmaci.

Il Nomad Clear® e il Dosett® hanno raggiunto punteggi migliori rispetto al Venalink® per quanto riguarda la facilità di apertura e l'accesso ai farmaci; questo ultimo ha ottenuto una valutazione particolarmente negativa da parte dei partecipanti con diminuite funzioni cognitive, in accordo con precedenti studi dove era già stata dimostrata una associazione tra la facilità di accesso ai farmaci e il *packaging*.

I problemi riportati dai partecipanti risultavano contraddittori rispetto ai risultati perché correlati alla forza e destrezza necessarie per manipolare il MMD; senza dimenticare che alcuni partecipanti potrebbero essere riluttanti ad ammettere che la complessità del dispositivo costituisca una barriera all'uso. Per questo è necessario che gli operatori sanitari siano consapevoli di questo tipo di sensibilità nel coinvolgere un paziente in un processo di decision-making.

Essendo, comunque, il Dosett® più piccolo rispetto agli altri 2 dispositivi, non sorprende che questo sia stato giudicato come il più comodo da trasportare; questo dispositivo ha spesso raggiunto la migliore valutazione generale grazie a giudizi positivi per tutti i criteri di valutazione, ma soprattutto grazie alla sua facilità di trasporto.

disponibili in commercio; l'aspetto maggiormente tenuto in considerazione dai partecipanti nel valutare questi dispositivi risulta essere la facilità di trasporto per cui si è osservato che pazienti con funzioni cognitive compromesse possono incontrare maggiori difficoltà nell'aprire e nel raggiungere i farmaci all'interno.

Sembra, perciò, opportuno che i pazienti debbano essere coinvolti nella scelta del dispositivo da utilizzare, cosa che non sembra essere particolarmente diffusa tra gli operatori sanitari.

Parole chiave: dispositivi multi-comparto, pazienti anziani, *compliance*.

Conflitto d'interesse: nessun conflitto d'interesse dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Adams R. et al., Do older patients find multi-compartment medication devices easy to use and which are the easiest?, *Age and Ageing* (2013). Doi:10.1093.

Studio di fattibilità sul sistema di idratazione bilanciata RenalGuard™: una strategia innovativa per la prevenzione della nefropatia indotta da mezzo di contrasto in pazienti ad alto rischio

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La nefropatia indotta da mezzo di contrasto (CIN) è una complicanza relativamente comune in seguito ad angiografia diagnostica e/o interventistica con un'incidenza compresa fra il 3,3 ed il 18,9%. Circa l'1% dei pazienti che sviluppano CIN richiede emodialisi a breve o lungo termine, con un aumento del periodo di degenza ospedaliera in media di circa 17 giorni che determina un incremento addizionale di spesa sanitaria di milioni di dollari ogni anno. Fra le diverse strategie terapeutiche adottate per la prevenzione di CIN, solo poche sono state valutate prospettivamente. La riduzione all'esposizione ad agenti di contrasto iodati e il mantenimento del corretto bilancio

idrico con idratazione standard endovenosa periprocedurale rappresentano allo stato attuale l'unico provvedimento in grado di ridurre l'insorgenza di CIN. Dal momento che il rischio di ipervolemia spesso determina un'insufficiente pre-idratazione, è stato valutato l'uso di diuretici al fine di aumentare la diuresi e prevenire l'iper-idratazione come possibile soluzione perioperatoria con risultati spesso contrastanti. Nello studio PRINCE (*J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-411) è stato dimostrato che l'incidenza di CIN è significativamente ridotta in pazienti con diuresi > 150 ml/ora, ad indicare l'importanza di questo parametro per fornire un'adeguata euvoemia nell'idratazione standard endovenosa periprocedurale. Il sistema RenalGuard™ è un dispositivo automatizzato, sviluppato per misurare in tempo reale il bilancio idrico dei pazienti e di regolare sulla base del valore ottenuto la quantità infusionale necessaria. Il rationale d'impegno di tale dispositivo si basa sul diminuire l'esposizione renale al mezzo di contrasto aumentando l'output renale.

Scopo di questo studio di fattibilità è stato quello di valutare la sicurezza e la performance del sistema RenalGuard™ in pazienti ad alto rischio di CIN sottoposti ad angiografia diagnostica o interventistica.

Il presente studio prospettico, non randomizzato, multicentrico di fase II è stato condotto da ricercatori di quattro diversi ospedali statunitensi, il *Brigham and Women's Hospital*, Harvard Medical School, Boston (MA), il *William Beaumont Hospital*, Royal Oak (MI), il *Cape Cod Clinical Research Institute*, Hyannis (MA) e la *Northwestern University*, Chicago (IL). Tra ottobre 2006 e novembre 2007, sono stati arruolati 23 soggetti ad alto rischio di CIN con un tasso stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) < 50 ml/min/1,73 m², per essere sottoposti a cateterismo cardiaco diagnostico o terapeutico con l'impiego di RenalGuard™ (PLC Medical System, Inc.). I criteri di inclusione sono stati: assenza di gravidanza; età ≥18 anni; procedura elettiva di cateterismo con uso di ≥100 ml di agente di contrasto per via endovenosa; in trattamento cronico stabile per almeno 5 giorni prima dell'intervento; valori emodinamici stabili (pressione sistolica <180 mm Hg e diastolica <100 mm Hg durante trattamento farmacologico; pressione sistolica >90 mm Hg in assenza di terapia vasopressoria, eccetto per la digossina); funzione renale con eGFR stimato < 50 ml/min. L'endpoint primario dello studio è stata definito come l'abilità di RenalGuard™ di fornire efficacemente un adeguato volume infusionale associato ad una corretta diuresi mentre come endpoint secondario è stata dichiarata l'efficacia intesa come % di pazienti sviluppatori di CIN (incremento >0,5 mg/dl o >25% di creatinina serica a 48-60 ore dalla procedura di cateterismo). Come endpoint primario e secondario di sicurezza sono stati definiti, rispettivamente, la proporzione di pazienti affetti da ipotensione (pressione sistolica <90 mm Hg) associata a insufficienza d'organo, e la richiesta di dialisi o trapianto di rene, edema polmonare sintomatico, marcata aritmia, frequenti significative anomalie elettrolitiche, ed infezione.

I 23 soggetti reclutati ad alto rischio di CIN con un eGFR = 39±9,3 ml/min hanno raggiunto un flusso urinario pari a 620±400 ml/ora. Il RenalGuard™ ha dimostrato un tasso di efficacia pari al 99,9% per tutto il periodo della terapia con un volume medio infusionale pari a 3825 ml, quasi corrispondente, minuto per minuto, ad una diuresi di 3579 ml. Non sono state rilevate complicanze associate all'uso del dispositivo eccetto che nel caso di un paziente che è andato incontro a ipocalemia. Due soggetti hanno sviluppato CIN (incremento >0,5 mg/dl o >25% di creatinina serica a 48-60 ore dalla procedura di cateterismo).

In conclusione, questo studio ha confermato che il dispositivo RenalGuard™ è sicuro ed è in grado di mantenere un adeguato bilancio idrico nel paziente fornendo una corretta dose infusionale pressoché equivalente alla quantità di urina prodotta. Sono auspicabili ulteriori studi randomizzati al fine di confermare l'efficacia di RenalGuard™ nella riduzione di CIN.

Parole chiave: nefropatia, mezzo di contrasto, angioplastica.

Conflitto d'interesse: alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da PLC Medical System Inc.

Riferimento bibliografico:

Dorval JF et al. Feasibility study of the RenalGuard™ balanced hydration system: a novel strategy for the prevention of contrast-induced nephropathy in high risk patients. *Int J Cardiol.* 2013;166:482-486.

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
ISSN 2282-474X

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

| | |
|--------------------------------------|--|
| Direttore | Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino) |
| Coordinatore area farmaci | Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) |
| Coordinatore area dispositivi medici | Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) |
| Web Editor | Dott. Federico Casale (Università di Torino) |
| Hanno contribuito a questo numero: | Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Martina Fragni (Università di Brescia) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino) |
| 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.

