



Newsletter numero 157 dell' 01.12.2014

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

- Possono i vaccini interagire col metabolismo dei farmaci?
- Atenololo versus Losartan in bambini e giovani adulti con sindrome di Marfan
- Aflibercept intravitreale per edema maculare conseguente a occlusione di una branca della vena retinica: risultati a 24 settimane dello studio VIBRANT.
- Studio clinico di estensione sull'utilizzo del riociguat per il trattamento dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CHEST-2).
- Associazione tra la precoce somministrazione di caffeina e gli outcomes neonatali in neonati pretermine

- **Dipositivi Medici in Evidenza** -

- Valutazione a un anno degli outcome di uno stent a rilascio di biolimus con polimeri biodegradabili: il registro italiano prospettico Nobori stent
- Stent a rilascio di farmaco di prima generazione vs seconda generazione nella pratica clinica corrente: una metanalisi condotta su 31379 pazienti
- Efficacia e sicurezza di un nuovo catetere multilume per le occlusioni coronariche croniche totali: dagli studi preclinici all'esperienza first-in-man

Possono i vaccini interagire col metabolismo dei farmaci?

A cura del Dott. Vincenzo Urso

L'introduzione delle vaccinazioni obbligatorie o facoltative ha determinato un'importante salto qualitativo in termini di salute pubblica causando una riduzione significativa della mortalità e morbilità sia nella popolazione generale che in soggetti con importanti fattori di rischio come malattie croniche o sottoposti a regime terapeutico poli-farmacologico con stretto range terapeutico. Alcuni report hanno rilevato la possibilità di rischio di interazione tra vaccini e metabolismo dei farmaci che potrebbe condurre a modificazioni significative dei livelli ematici e/o dei parametri farmacodinamici di alcuni farmaci dopo la vaccinazione. Il problema di tali interazioni può assumere particolare importanza nella popolazione di età superiore a 65 anni, frequentemente sottoposta a vaccinazione antinfluenzale ed antipneumococcica durante il trattamento poli-farmacologico. Un'analisi recente ha identificato circa 30 casi di sospetta interazione farmaco-vaccino riportati al database VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), tuttavia, tale numero di casi potrebbe essere anche molto superiore in quanto il database VAERS raccoglie passivamente solo le segnalazioni spontanee e quindi il suo potere di rilevamento di tali eventi è limitato. Spesso inoltre non è facile trovare un collegamento tra vaccinazione ed evento avverso specialmente quando le manifestazioni cliniche insorgono settimane o mesi dopo la vaccinazione.

Lo scopo di questa analisi è stato di valutare la possibile interazione tra vaccini e metabolismo dei farmaci, considerando tutte le evidenze ad oggi disponibili provenienti da case report e studi clinici pubblicati e da database sanitari. Per alcune di queste interazioni è stato inoltre ipotizzato il meccanismo molecolare alla base del fenomeno.

L'analisi è stata condotta in Italia attraverso una ricerca su PubMed fino al 2013 utilizzando i termini: "Interazioni farmacologiche" AND "Vaccino" o "Interazioni vaccino" allo scopo di recuperare tutti gli articoli riguardanti possibili interazioni tra un generico vaccino e un generico farmaco. Il nome di ogni farmaco identificato veniva quindi cercato utilizzando i termini "nome farmaco" AND "Vaccino". Venivano presi in considerazione studi che includevano case reports, case series, studi casi controllo, programmi di sorveglianza post-marketing, e analisi pubblicate dal VAERS. Si eseguiva uno screening iniziale attraverso la lettura degli abstract al fine di identificare gli articoli che includevano tali criteri di inclusione ed una analisi successiva del loro contenuto. Gli studi rinvenuti venivano quindi letti interamente per valutarne la reale appropriatezza. Veniva analizzata la bibliografia degli studi al fine di identificare ulteriori articoli potenzialmente attinenti all'analisi. La ricerca si limitava ad articoli pubblicati in lingua inglese e non venivano considerati studi riguardanti interazioni tra vaccini e farmaci biologici o interazioni dei farmaci sull'efficacia dei vaccini. Numerosi studi hanno dimostrato il ruolo della risposta immunologica sul metabolismo dei farmaci. La vaccinazione stimola il sistema immunitario in maniera simile a quanto svolto dai patogeni naturali determinando la produzione di citochine infiammatorie come l'interferone- (IFN), interleuchina-6 (IL-6), interleuchina-10 (IL-10). È stato dimostrato che tali citochine infiammatorie possono determinare nel fegato una down-regulation dell'espressione di geni che codificano per la famiglia di enzimi ossidativi del citocromo P450 (CYP). La regolazione dell'espressione dei geni CYP mediata dalle citochine sembrerebbe essere gene-specifica per cui le interazioni metaboliche interesserebbero solo alcuni farmaci. È stato osservato ad esempio che l'IFN riduce i livelli di mRNA di CYP2C8, 3A4, e 2B6 ma non di CYP2C9, 2C19 e 2C18. Il rischio di tali interazioni vaccino-farmaco inoltre potrebbe aumentare enormemente in presenza di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) del sistema CYP. La maggior parte dei dati di letteratura inerenti alle interazioni vaccino-farmaci riguarda il rapporto tra vaccino antinfluenzale e trattamento anticoagulante con warfarin. Il warfarin è un farmaco con una stretta finestra terapeutica per cui il suo utilizzo richiede un regolare monitoraggio della funzione coagulativa mediante valutazione dell'international normalised ratio (INR). Il vaccino antinfluenzale è stato associato ad un aumento del rischio di sanguinamento in corso di trattamento con warfarin in un case report del 1984 riguardante il caso di un soggetto di 81 anni con comparsa di emorragia gastrointestinale 10 giorni dopo la vaccinazione. Nel 1983 venne condotto il primo studio prospettico caso-controllo al fine di valutare gli effetti della

vaccinazione antinfluenzale in pazienti sottoposti a terapia con warfarin. Su 48 soggetti arruolati, 33 ricevevano la vaccinazione e 15 soggetti erano di controllo. Casi di sanguinamento si verificavano in entrambi i gruppi, ma non si osservavano modificazioni significative del tempo di protrombina. Altri tre studi successivi non trovarono nessuna interazione tra i due trattamenti, ma nel 1986 e nel 1988 due studi indipendenti prospettici mostrarono un incremento dell'INR dopo la vaccinazione. Altri sei studi successivi non mostrarono modifiche nel tempo di protrombina o nell'INR. Uno dei due principali citocromi associati al metabolismo del warfarin è il CYP2C9 la cui espressione sembrerebbe non essere influenzata dall'IFN. Tali evidenze cliniche dimostrerebbero l'assenza di un rischio espressivo associato all'utilizzo di vaccinazione antinfluenzale in corso di trattamento con warfarin. La carbamazepina è metabolizzata a livello epatico dal CYP3A4 un enzima la cui espressione sembrerebbe essere influenzata dall'IFN. Oltre alla carbamazepina anche altri anticonvulsivanti possono subire fenomeni di interazione metabolica dopo la vaccinazione come clordiazepossido, fenitoina, fenobarbitale, lorazepam. Studi caso-controllo e studi crossover hanno riscontrato al riguardo un aumento significativo dei livelli plasmatici di alcuni di questi farmaci da 7 a 14 giorni dopo la vaccinazione, tuttavia in un lavoro del 1985 non si riscontrava alcuna modifica dell'emivita plasmatica di lorazepam e clordiazepossido dopo vaccinazione. Nel caso del lorazepam la spiegazione risiede verosimilmente nel fatto che il farmaco è principalmente metabolizzato mediante glucuronazione mentre l'assenza di interazione tra vaccinazione e livelli di clordiazepossido è da chiarire. Uno studio del 1984 misurò la variazione dei livelli ematici di fenitoina tra vaseline ed a 7 e 14 giorni dopo vaccinazione antinfluenzale e solo in due soggetti si riscontrò un aumento transitorio dei livelli sierici del farmaco. Uno studio successivo confrontò le concentrazioni plasmatiche di fenitoina, fenobarbitale e carbamazepina prima e dopo la vaccinazione antinfluenzale in gruppo di 55 soggetti mentalmente disabili. Ad una settimana dalla vaccinazione i livelli sierici di fenitoina e fenobarbitale erano significativamente superiori rispetto al basale ed al giorno 14 si osservava un significativo aumento delle concentrazioni di fenitoina, fenobarbitale ed altri farmaci metabolizzati dal sistema microsomiale CYP 450. Tali risultati assieme a quelli di altri lavori indicherebbero la possibilità di un incremento dei livelli plasmatici di alcuni farmaci antiepilettici, per cui risulterebbe ragionevole effettuare un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche ed eventualmente un aggiustamento del dosaggio dopo la vaccinazione antinfluenzale. La teofillina è un farmaco utilizzato per il trattamento di asma e bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in particolare nei paesi in via di sviluppo. I soggetti con BPCO devono essere sottoposti a vaccinazione antinfluenzale ed antipneumococcica e molti di questi sono trattati con teofillina cronicamente. La teofillina viene sottoposta principalmente ad idrossilazione per opera dei CYP1A2 e CYP2E1. Uno studio del 1996 ha analizzato gli effetti della vaccinazione antinfluenzale sull'attività del citocromo CYP2E1 di 10 pazienti di età compresa tra 19 e 63 anni non trovando alcuna variazione di attività significativa dopo la vaccinazione.

Alla luce dei risultati ottenuti da questa review, sembrerebbe necessaria una maggiore attenzione dei clinici verso le possibili interazioni tra vaccini e metabolismo dei farmaci in particolare nei pazienti anziani in politerapia farmacologica. Sarebbero inoltre utili ulteriori studi farmacologici che prendessero in considerazione l'interazione tra vaccini ed altre molecole di largo utilizzo clinico non ancora studiate.

Parole chiave: vaccino antinfluenzale, sistema microsomiale, warfarin, anticonvulsivanti, review.

Conflitto di interesse: nessuno. Lo studio è stato supportato dal Ministero della Salute Italiano e dall'Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA.

Riferimento bibliografico: Pellegrino P, Clementi E, Capuano A, Radice S. Can vaccines interact with drug metabolism? *Pharmacol Res* Sep 26. pii: S1043-6618(14)00147-9. doi: 10.1016/j.phrs.2014.09.003. [Epub ahead of print].

Atenololo versus Losartan in bambini e giovani adulti con sindrome di Marfan

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La patologia cardiovascolare, nello specifico la progressiva dilatazione e dissecazione della radice dell'aorta (o bulbo aortico), è la principale causa di morte in pazienti con sindrome di Marfan, patologia autosomica dominante che colpisce il tessuto connettivo. Sebbene la componente cardiovascolare è mantenuta sotto controllo con terapia farmacologica a base di un antagonista del recettore beta-adrenergico (beta-bloccante), con esami ecocardiografici seriali, e con intervento chirurgico elettivo di sostituzione della radice aortica, il tasso di mortalità cardiovascolare in questi pazienti resta elevato.

La sindrome di Marfan è causata da mutazioni del gene che codifica per la fibrillina-1, risultante in un deficit di fibrillina associata ad una eccessiva attivazione del TGF- β , Transforming growth factor β , fattore che contribuisce alla componente pirotropica della sindrome. Il farmaco bloccante del recettore dell'angiotensina II, losartan, sembra agire in quei processi che coinvolgono il TGF- β , diminuendone l'espressione, tra cui la dilatazione della radice dell'aorta nella sindrome di Marfan.

Il rationale dello studio nasce da risultati di studi su animali con sindrome di Marfan che hanno evidenziato l'efficacia di losartan rispetto al non trattamento sulla riduzione del tasso di dilatazione della radice aortica. Lo stesso effetto, ma molto meno accentuato, era stato osservato in topi con sindrome di Marfan trattati con propranololo.

L'obiettivo dello studio clinico è stato di confrontare il tasso di dilatazione della radice dell'aorta tra i pazienti con sindrome di Marfan trattati con losartan o con atenololo.

Lo studio clinico randomizzato ha reclutato tra Gennaio 2007 e Febbraio 2011 in 21 centri clinici bambini e giovani adulti con età compresa tra 6 mesi e 25 anni con sindrome di Marfan, secondo i criteri di Ghent* e uno z-score della radice aortica >3 . Sono stati esclusi pazienti sottoposti in precedenza a chirurgia elettiva dell'aorta, pazienti con la radice dell'aorta di diametro >5 cm, con storia di dissecazione dell'aorta, con diagnosi di sindrome di Loeys-Dietz o di Shprintzen-Goldberg, pazienti in trattamento terapeutico, piuttosto che preventivo, con un inibitore del sistema renina angiotensina, o con un beta-bloccante o con un Ca-antagonista, pazienti con storia di eventi avversi al trattamento con sartani o beta-bloccanti o con controindicazioni a questi trattamenti. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in rapporto 1:1, atenololo (alla dose iniziale di 0,5 mg/kg fino ad un massimo di 4 mg/kg, in base alla risposta emodinamica, per una dose totale giornaliera di non oltre 250 mg) o losartan (alla dose iniziale di 0,4mg/Kg incrementata fino ad un massimo di 1,4 mg/kg, per una dose totale giornaliera massima di 100 mg). La randomizzazione è stata eseguita in blocchi stratificati per gruppo di età (bambini: maschi con età inferiore a 16 anni, femmine con età inferiore a 15 anni; giovani adulti, maschi dai 16 ai 25 anni, femmine dai 15 ai 25 anni).

Ad ogni visita dopo la randomizzazione, ovvero al basale, e a 6, 12, 24 e 36 mesi, sono stati effettuati esami ecocardiografici. L'aderenza al trattamento è stata valutata tramite il numero di pillole o la quantità di liquido nei flaconcini di farmaco che erano restituiti.

L'outcome primario era il tasso di dilatazione della radice dell'aorta, espresso come variazione annua dello z-score, valutata tramite esami ecocardiografici durante i 3 anni di follow-up post-randomizzazione. Gli outcome secondari includevano la stima dei tassi di variazione del diametro assoluto della radice dell'aorta, di variazione dello z-score e del diametro assoluto dell'aorta ascendente, di variazione del rigurgito aortico; il tempo di dissecazione aortica, la necessità di intervento chirurgico elettivo della radice dell'aorta o il decesso, il tasso di variazione delle misure antropometriche e l'incidenza di eventi avversi e sintomi riportati dal paziente.

608 pazienti sono stati randomizzati a ricevere atenololo alla dose media giornaliera di 2,7 (± 1) (± 1) mg/Kg (n= 303) o losartan alla dose media giornaliera di 1,3 (± 1) mg/Kg (n= 305). Le caratteristiche demografiche ed elettrocardiografiche al basale erano sovrapponibili tra i due gruppi: prevalentemente maschi con età media di 11 anni, di etnia caucasica, con diametro massimo della radice aortica di 3,4 ($\pm 0,7$) e il relativo z-score in media pari a 4. In termini di storia clinica, l'unica differenza emersa tra i due gruppi era la presenza di disordini endocrini nel gruppo trattato con atenololo (2% vs. 0%, P= 0,007). La percentuale dei pazienti che

hanno interrotto il trattamento è stata dell'11% e quella dei pazienti aderenti al trattamento (ovvero pazienti che hanno assunto almeno l'80% della dose dispensata) del 71%.

Partendo da una misura della pressione sanguigna al basale simile tra i due gruppi, dopo un periodo di valutazione di 3 anni è stata registrata una piccola differenza significativa della pressione diastolica media (54 ± 8 mm Hg nel gruppo trattato con atenololo vs. 56 ± 8 mm Hg nel gruppo trattato con losartan, $P = 0,04$) a fronte di nessuna differenza della pressione sistolica media. I tassi di frequenza cardiaca a riposo e dopo 24 ore, registrati ad ogni visita, erano significativamente più bassi nel gruppo trattato con losartan.

È emersa una lievissima diminuzione del tasso di variazione dello z-score della radice dell'aorta, in entrambi i gruppi senza alcuna differenza [$-0,139 (\pm 0,013)$ nel gruppo atenololo e $-0,107 (\pm 0,013)$ nel gruppo losartan, $P = 0,08$]. La giovane età al basale era associata ad una maggiore riduzione del tempo dello z-score della radice aortica, simile in entrambi i gruppi ($P = 0,38$). Non sono state osservate variazioni annue dello z-score della radice dell'aorta in relazione alle dosi prescritte, nè nei bambini nè nei giovani adulti ($P = 0,51$). Similmente, il tasso annuo medio della variazione del diametro assoluto della radice dell'aorta non differiva tra i due gruppi [$0,069 (\pm 0,004)$ atenololo vs. $0,075 (\pm 0,004)$ losartan, $P = 0,20$].

Sono emerse piccole ma significative differenze a favore del trattamento con atenololo sul tasso annuo di variazione delle misure dell'anello aortico in termini di diametro assoluto [$0,015 (\pm 0,003)$ gruppo atenololo vs. $0,030 (\pm 0,003)$ gruppo losartan, $P = 0,002$] e di z-score [$-0,279 (\pm 0,018)$ gruppo atenololo vs. $-0,175 (\pm 0,018)$ gruppo losartan, $P < 0,001$]. Al contrario, non sono state osservate differenze tra i due trattamenti relativamente a misure dell'aorta ascendente, necessità di intervento chirurgico della radice dell'aorta, dissecazione dell'aorta, decesso ed eventi compositi. Dall'analisi combinata dei due trattamenti, è emerso che il tasso, a tre anni, di intervento chirurgico della radice dell'aorta era circa due volte maggiore tra i giovani adulti che tra i bambini (8,5% vs. 3,8% rispettivamente, $P = 0,03$) e circa 15 volte più alto tra i pazienti che avevano al basale uno z-score $> 4,5$ rispetto a quelli con uno z-score inferiore (12,2% vs. 0,8% rispettivamente, $P < 0,001$).

In termini di sicurezza, i due gruppi hanno sviluppato un numero simile di eventi avversi (408 eventi nel gruppo atenololo vs. 365 eventi in quello losartan, $P = 0,10$) ed eventi avversi gravi (40 vs. 50 eventi, rispettivamente, $P = 0,31$). Quando è stata valutata la possibile o probabile causalità tra trattamento ed evento, il tasso era più alto tra i pazienti esposti ad atenololo che tra quelli esposti a losartan per gli eventi avversi (204 vs. 163 eventi, $P = 0,03$), e simile per quelli gravi (5 vs. 2 eventi, $P = 0,25$).

In conclusione, dopo un periodo di valutazione di tre anni, non sono emerse differenze significative sul tasso di dilatazione della radice dell'aorta tra atenololo e losartan in bambini e giovani adulti con sindrome di Marfan. Pertanto, i sartani non hanno mostrato i vantaggi osservati negli studi sugli animali e, al contrario di quanto atteso e senza una plausibilità fisiologica, il trattamento con atenololo è risultato leggermente più efficace nel ridurre la misura del diametro dell'anello aortico sia in termini assoluti che di z-score.

Tra i limiti dello studio, gli autori hanno sottolineato la mancanza di una valutazione dell'efficacia del losartan sul TGF- β , la difficoltà di generalizzare tali risultati a pazienti con sindrome di Marfan e uno z-score, indicizzato per superficie corporea, > 3 , e la potenza statistica non sufficiente per ottenere risultati significativi nelle analisi sui sottogruppi e per confrontare i due trattamenti in termini di eventi clinici con bassa incidenza. Gli autori hanno concluso che gli endpoint sono solo surrogati del reale endpoint; tuttavia sarebbe stato difficile, dal punto di vista pratico, andare a valutare gli endpoint clinicamente, vista la rarità della dissecazione aortica.

Parole chiave: dilatazione della radice dell'aorta, sindrome di Marfan, atenololo/losartan, bambini/giovani adulti, studio clinico randomizzato.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dal National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) e dalla FDA, Ufficio per lo sviluppo dei farmaci orfani e dalla Fondazione Marfan.

Riferimento bibliografico

Lacro RV et al. Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. NEJM Nov. 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1404731

Note

Criteri di GHENT: criteri di valutazione di parametri clinici per la diagnosi di sindrome di Marfan.

Aflibercept intravitreale per edema maculare conseguente a occlusione di una branca della vena retinica: risultati a 24 settimane dello studio VIBRANT
A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Le occlusioni venose retiniche (Retinal Vein Occlusion, RVO) possono interessare la vena retinica centrale (CRVO) con coinvolgimento di tutti e 4 i quadranti, o una sua branca (BRVO). L'ostruzione della prima branca vicino al margine del disco ottico colpisce un intero emisfero retinico (Hemi-RVO, HRVO). Tra le patologie vascolari della retina, le RVO hanno prevalenza elevata, inferiore solo alla retinopatia diabetica. La BRVO è la forma più frequente, con incidenza negli Stati Uniti di 150000 casi/anno vs 30000 casi/anno della CRVO. La HRVO costituisce il 5% dei casi.

Nella BRVO le emorragie e l'edema non coinvolgono tutta la retina come nella CRVO, ma colpiscono i settori drenati dal ramo venoso ostruito. Questo suggerisce che l'aumento di pressione intraluminale a monte dell'ostruzione possa portare alla trasudazione di cellule del sangue e plasma nella retina. Tuttavia, alcuni studi hanno recentemente dimostrato che, sebbene l'incremento di pressione possa essere l'evento precipitante, è l'aumentata produzione del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), che avviene precocemente, uno dei principali responsabili dell'evoluzione e della persistenza di edema ed emorragie. Inoltre, livelli elevati di VEGF contribuiscono alla progressione della non-perfusione retinica e ne favoriscono l'ischemia, che a sua volta può aumentare la produzione di VEGF, il che spiega perché in alcuni casi si ha un peggioramento della condizione con conversione in RVO ischemica.

Prima dello sviluppo di proteine leganti il VEGF, non esistevano trattamenti efficaci per la CRVO. La loro introduzione ha rivoluzionato la gestione della patologia: infatti, in seguito a iniezione intravitreale di ranibizumab (Lucentis, Genentech), bevacizumab (Avastin, Genentech) e aflibercept (Regeneron Pharmaceuticals) sono stati dimostrati marcati miglioramenti dell'acuità visiva. Aflibercept è una proteina di fusione solubile, costituita da porzioni di domini extracellulari dei recettori 1 e 2 di VEGF, fusi con la porzione Fc di un'IgG1. La sua affinità di legame per il VEGF è nettamente superiore a quella di bevacizumab e ranibizumab e, secondo modelli matematici, la durata d'azione a livello oculare potrebbe essere maggiore. Aflibercept è stato approvato dall'FDA per il trattamento di pazienti con edema maculare post-CRVO.

A differenza della forma conseguente a CRVO, l'edema maculare post-BRVO risponde alla fotocoagulazione laser maculare a griglia, trattamento standard della condizione per più di 25 anni. VIBRANT è stato il primo studio a utilizzarlo come controllo attivo all'iniezione intravitreale di un anti-VEGF.

L'obiettivo era riportare i risultati a 24 settimane dello studio VIBRANT, che ha confrontato efficacia e sicurezza dell'iniezione intravitreale di aflibercept vs fotocoagulazione laser maculare a griglia, per il trattamento di edema maculare conseguente a occlusione di una branca della vena retinica.

Lo studio VIBRANT, di fase 3, multicentrico, randomizzato, doppio mascherato, vs controllo attivo, della durata di 52 settimane, è stato condotto in 58 siti in Nord America e Giappone. Ha arruolato pazienti 18 anni, con edema maculare conseguente a BRVO o HRVO occorsa nei 12 mesi precedenti, naïve al trattamento, con una BCVA (Best-Corrected Visual Acuity)* 73 e 24 lettere Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), equivalente di Snellen 20/40 – 20/320. La BRVO era definita dalla presenza di emorragie retiniche o altre evidenze biomicroscopiche di RVO, e una dilatazione del sistema venoso in <2 quadranti della retina drenati dalla stessa vena. La HRVO era definita una RVO che coinvolgeva due quadranti retinici. Solo un occhio per paziente è stato incluso nello studio. I criteri di esclusione erano: storia o previsione di necessità entro 12 mesi di chirurgia vitreoretinica, o qualunque chirurgia intraoculare nei 3 mesi precedenti; riduzione dell'acuità visiva da altre cause; presenza di

edema maculare diabetico o retinopatia (>1 microaneurisma al di fuori dell'area dell'occlusione venosa), infiammazione oculare, o glaucoma non controllato (pressione intraoculare ≥ 25 mmHg o pregressa trabeculectomia); utilizzo di corticosteroidi periorbitali nei precedenti 3 mesi; o trattamento pregresso con corticosteroidi intraoculari o farmaci antiangiogenetici, laser scatter o panretinico, laser maculare a griglia, o laser settoriale.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un'iniezione di aflibercept intravitreale (IAI) 2 mg/4 settimane (n=91) dal basale alla settimana 20 e trattamento laser sham al basale, o fotocoagulazione laser maculare al basale (n=92) e iniezioni sham ogni 4 settimane dal basale alla settimana 20. A partire dalla settimana 12, in entrambi i gruppi sono state fatte le valutazioni per i trattamenti di salvataggio. I criteri erano: incremento dello spessore retinico centrale (CRT) $>$ di 50 μ m rispetto alla minor misurazione precedente; comparsa o persistenza di cambiamenti retinici cistici, fluido subretinico, o edema diffuso persistente nel sottocampo centrale alla tomografia a coerenza ottica; o perdita ≥ 5 lettere rispetto alla miglior misurazione precedente a causa della BRVO in aggiunta a un qualunque aumento di CRT. In presenza di ≥ 1 criterio, gli occhi del gruppo IAI ricevevano laser sham e quelli del gruppo laser un trattamento laser di salvataggio, alla settimana 12, 16 o 20. Tutti erano eleggibili a ricevere fotocoagulazione laser scatter in qualsiasi momento durante lo studio, in caso di neovascolarizzazione oculare clinicamente significativa. A partire dalla settimana 24, gli occhi nel gruppo IAI hanno proseguito con il farmaco 2 mg/8 settimane, con trattamento laser di salvataggio, se necessario, alla settimana 36; gli occhi del gruppo laser potevano ricevere, come trattamento di salvataggio, IAI 2mg/4 settimane per 3 mesi, seguito da IAI 2mg/8 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era la proporzione di occhi che alla settimana 24 aveva guadagnato ≥ 15 lettere ETDRS di BCVA rispetto al basale. Gli endpoint secondari di efficacia erano le variazioni di BCVA, CRT e del punteggio totale del National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)** dal basale alla settimana 24. Endpoint aggiuntivi a 24 settimane erano: il tempo al primo miglioramento sostenuto (in due visite consecutive) ≥ 15 lettere; la variazione dal basale delle sottoscale NEI VFQ-25 attività da vicino, attività da lontano e dipendenza; la proporzione di pazienti con una variazione della perfusione retinica. Le valutazioni di sicurezza includevano gli eventi avversi oculari e non, e gli eventi avversi gravi.

BCVA e CRT sono stati misurati ogni 4 settimane dal basale alla settimana 24, rispettivamente in accordo al protocollo ETDRS e con la tomografia a coerenza ottica spectral domain. La fotografia del fundus, l'angiografia con fluoresceina, e la valutazione della qualità di vita correlata alla visione sono state eseguite al basale e alle settimane 12 e 24. La retina era considerata perfusa se aveva < 10 aree di non perfusione capillare.

Le caratteristiche demografiche e basali dei pazienti erano simili nei due gruppi. Complessivamente, 1 occhio (1.1%) nel gruppo IAI e 3 (3.3%) nel gruppo laser avevano edema maculare conseguente a HRVO. Gli occhi del gruppo IAI hanno ricevuto mediamente 5.7 iniezioni (range 2-6) e nessuno ha ricevuto trattamento laser di salvataggio. Il gruppo laser ha ricevuto una media di 1.7 ± 0.5 trattamenti laser, su un massimo di 2 possibili di cui uno di salvataggio. La proporzione di occhi che ha guadagnato ≥ 15 lettere ETDRS dal basale alla settimana 24 era 52.7% nel gruppo IAI vs 26.7% nel gruppo laser (P=0.0003). Il tempo medio al miglioramento sostenuto ≥ 15 lettere era 101.6 ± 6.5 vs 132.7 ± 4.1 giorni (P<0.0001). Alla settimana 24, la proporzione di occhi con un miglioramento $\geq 0, 5, 10$ e

≥ 30 lettere ETDRS era significativamente superiore nel gruppo IAI e una maggior proporzione di occhi nel gruppo laser aveva perso $> 0, 5, \text{ e } \geq 15$ lettere rispetto a quelli del gruppo IAI. Il miglioramento medio della BCVA dal basale alla settimana 24 era 17.0 vs 6.9 lettere ETDRS rispettivamente (P<0.0001). Tenendo conto della perfusione retinica basale, la variazione media di BCVA era 14.3 vs 5.7 lettere (P < 0.0001) nel sottogruppo considerato perfuso e 19.1 vs 11.3 lettere (P=0.1008) nel non perfuso. Considerando la BCVA basale, la variazione media era 15.7 vs 6.9 lettere ETDRS (P < 0.0001) negli occhi con BCVA basale $> 20/200$ e 34.5 vs 7.3 (P=0.0168) in quelli \leq a 20/200. La riduzione media del CRT era 280.5 μ m nel gruppo IAI vs 128.0 μ m nel gruppo laser (P<0.0001). Al basale, rispettivamente 60.4% e 68.9% dei pazienti aveva una retina perfusa. Alla settimana 24, la proporzione è aumentata a 80.2% nel gruppo IAI e si è ridotta a 67.1% nel gruppo laser (P=0.0497). La variazione media del punteggio totale NEI VFQ-25 era 7.7 vs 6.3 (P=0.0833). La variazione media delle sottoscale

era rispettivamente 11.2 vs 4.3 per le attività da vicino ($P=0.0032$), 9.6 vs 4.4 per le attività da lontano ($P=0.0047$) e 4.7 vs 6.9 per la dipendenza ($P=0.9276$).

Dal basale alla settimana 24, in 37.4% dei pazienti del gruppo IAI e 27.2% del laser si è verificato 1 evento avverso oculare, i più comuni dei quali sono stati emorragia congiuntivale (19.8% vs 4.3%) e dolore oculare (4.4% vs 5.4%). Tre occhi nel gruppo laser hanno sviluppato neovascolarizzazione retinica, due dei quali trattati con fotocoagulazione laser scatter. Non è stata riportata neovascolarizzazione del segmento anteriore. L'unico evento avverso oculare grave verificatosi è stato una cataratta traumatica in un paziente del gruppo IAI. Non si sono verificati casi di infiammazione intraoculare o endoftalmite. L'incidenza di eventi avversi non oculari era 47.3% vs 50.0%, i più frequenti dei quali erano ipertensione (6.6% vs 10.9%) e rinofaringite (6.6% vs 5.4%). L'incidenza di eventi avversi non oculari gravi era 8.8% nel gruppo IAI e 9.8% nel laser, tra cui insufficienza renale acuta (1.1% vs 1.1%) e disidratazione (2.2% nel gruppo laser). Nel gruppo laser, si sono verificati un ictus non fatale (1.1%) e 1 decesso (1.1%) dovuto a polmonite.

A 24 settimane dall'inizio del trattamento, la somministrazione mensile di aflibercept intravitreale ha determinato un miglioramento significativo dell'acuità visiva e una maggiore riduzione dello spessore retinico centrale rispetto alla fotocoagulazione laser a griglia, in occhi con edema maculare conseguente a occlusione di una branca della vena retinica, senza un incremento corrispondente di eventi avversi gravi. Sono necessari ulteriori studi per esplorare strategie di trattamento a lungo termine, e determinare l'utilità del trattamento laser in seconda linea, per ridurre il carico di visite e iniezioni.

Parole chiave: aflibercept; edema maculare; occlusione venosa retinica; RCT.

Conflitti di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Regeneron Pharmaceuticals, produttore di aflibercept intravitreale. Tutti gli autori sono consulenti o dipendenti dell'azienda.

Riferimento Bibliografico

Campochiaro PA, Clark WL et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2014; 1-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.031. [Epub ahead of print]

Note

***BCVA**: la migliore acuità visiva ottenibile con l'uso di lenti correttive (occhiali o lenti a contatto).

Per misurare la capacità visiva si utilizzano gli ottotipi, rappresentazioni grafiche di lettere o simboli. La singola figura prende il nome di mira. Lo **standard ETDRS** è una modalità di presentazione delle mire ad affollamento costante: nelle tabelle sono impiegate 10 lettere (S O C D K V R H N Z) in un reticolo 5x5; ogni riga contiene 5 lettere, lo spazio fra due linee è uguale all'altezza delle lettere della linea successiva. Le dimensioni delle lettere aumentano secondo una progressione geometrica.

La **frazione di Snellen** è un metodo di notazione utilizzato per la determinazione dell'acutezza visiva. Al numeratore della frazione si colloca la distanza (espressa in "piedi" o in metri) alla quale l'esame viene effettuato e al denominatore quella alla quale il dettaglio caratteristico dell'ottotipo riconosciuto sottende un angolo visuale di 1 minuto primo, cioè di 1/60 di grado: ne risultano notazioni del tipo 20/40, 20/200 (in piedi) o 6/30, 4/20 (in metri).

** **NEI VFQ-25**: è il questionario più utilizzato per la valutazione della qualità di vita correlata alla visione. Costituito da 25 domande e 12 sottoscale che riguardano: salute generale, visione generale, dolore oculare, difficoltà nelle attività che richiedono una visione da vicino, difficoltà nelle attività che richiedono una visione da lontano, limitazioni della vita di relazione, dipendenza dagli altri, limitazioni nella visione periferica e a colori, difficoltà alla guida, sintomi visivi psichici, limitazioni di ruolo.

Studio clinico di estensione sull'utilizzo del riociguat per il trattamento dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CHEST-2)

A cura del Dott. Andrea Ballerini

L'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH, Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) è una forma di ipertensione polmonare causata dall'ostruzione prolungata dell'albero vascolare polmonare da parte di materiale trombotico. Con l'evolvere della patologia

si ha una crescita delle resistenze vascolari polmonari con conseguente aumento della pressione polmonare e rischio di scompenso cardiaco ventricolare destro. La endoarteriectomia polmonare è una procedura chirurgica potenzialmente curativa, ma solamente fino al 40% dei pazienti risultano tecnicamente operabili e il 17-31% sviluppano una ipertensione polmonare persistente e ricorrente nonostante i successi iniziali della procedura.

L'ipertensione polmonare è una condizione associata a disfunzione endoteliale dovuta alla non regolata sintesi di ossido nitrico (NO) e alla conseguente non sufficiente stimolazione del pathway della guanilato ciclastasi solubile dipendente da NO (sGC, soluble guanylate cyclase).

Il riociguat è il primo farmaco approvato in grado di stimolare la sGC sia aumentandone l'affinità per l'NO, sia in maniera diretta utilizzando un sito di legame indipendente che permette di ottenere attività enzimatica e produzione di cGMP (cyclic guanosine monophosphate) indipendentemente dalla presenza di NO.

Grazie ai risultati clinici ottenuti negli studi di fase III CHEST-1 e PATENT-1, il riociguat è stato il primo farmaco ad essere approvato per due indicazioni separate di ipertensioni polmonare: l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) e l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica inoperabile o persistente/ricorrente post-endoarteriectomia.

Nello studio CHEST-1, pazienti trattati con riociguat per 16 settimane per CTEPH hanno mostrato un significativo miglioramento dell'end-point primario, ovvero la valutazione del test dei 6 minuti di cammino (6MWD, 6 minutes walking distance) migliorato di +46 m (95% CI 25-67 m, $p < 0.0001$) rispetto al placebo. Sono migliorati anche numerosi end-points secondari di rilevanza clinica come la riduzione delle resistenze polmonari vascolari ($p < 0.0001$), del NT-proBNP ($p < 0.0001$) e della classe funzionale secondo la classificazione WHO (WHO-FC, $p = 0.003$). Il riociguat ha inoltre mostrato un profilo di sicurezza favorevole con segnalazioni di scompenso ventricolare destro (3% in entrambi i gruppi), sincope (2% con riociguat e 3% con placebo) ed emottisi (2% con riociguat).

L'obiettivo dello studio clinico CHEST-2 era di valutare la sicurezza e l'efficacia del riociguat utilizzato in aperto (open-label) per lungo periodo in pazienti con ipertensione polmonare cronica tromboembolica precedentemente arruolati nello studio randomizzato controllato CHEST-1.

Sono qui riportati i risultati delle analisi ad interim includenti molti pazienti trattati con la nuova molecola per più di un anno (76%).

Lo studio CHEST-2 ha arruolato pazienti di età compresa tra 18 ed 80 anni affetti da CTEPH inoperabile o persistente/ricorrente dopo endoarteriectomia polmonare. Come criterio di inclusione era necessario avere un test di 6MWD compreso tra 150-450 m, resistenza vascolare polmonare $300 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ e pressione arteriosa polmonare media 25 mmHg . Tutti i pazienti avevano completato lo studio CHEST-1 di 16 settimane senza avere presentato eventi avversi correlati all'utilizzo del riociguat e senza progressione clinica della patologia.

È stato permesso l'utilizzo in combinazione di inibitori del recettore dell'endotelina (ERA, endothelin receptor antagonist) e prostanoidi. Non sono stati permessi i farmaci donatori di NO e inibitori specifici e non specifici della fosfodiesterasi. Gli studi CHEST-1 e CHEST-2 sono stati condotti conformemente alle GCP (Good Clinical Practice), alla Dichiarazione di Helsinki e registrati ufficialmente su ClinicalTrials.gov rispettivamente come NCT00855465 e NCT00910429.

Il CHEST-2 è uno studio multinazionale, multicentrico caratterizzato da una fase iniziale di 8 settimane in doppio cieco necessaria per l'aggiustamento della dose di riociguat, seguita successivamente dalla fase di trattamento in aperto. La dose iniziale di riociguat per i pazienti trattati con placebo nel corso dello studio CHEST-1 è stata di 1 mg preso tre volte al giorno, mentre è stata mantenuta la stessa dose per i pazienti già trattati con riociguat. La dose massima permessa era di 2,5 mg presa tre volte al giorno ed è stata adattata in base alla pressione sistolica e la presenza di sintomi ipotensivi.

Gli obiettivi primari erano la tollerabilità e la sicurezza del trattamento a lungo termine con riociguat. La sicurezza è stata valutata con parametri clinici e variabili di laboratorio. La potenziale efficacia è stata valutata con 6MWD, NT-proBNP, WHO FC, il tempo necessario per il peggioramento clinico, la scala di Borg della dispnea, i questionari EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) e Living with Pulmonary Hypertension (LPH). Sono stati effettuati controlli all'inizio dello

studio ed alla 2°, 4°, 6°, 8° e 12° settimana di trattamento, poi ogni 3 mesi. Nei pazienti che hanno interrotto l'utilizzo di riociguat è stata effettuata una visita di follow-up a 30 giorni dalla sospensione.

Tutte le variabili sono state analizzate in maniera descrittiva, essendo uno studio in aperto e non comparativo, utilizzando come parametri di riferimento basali quelli dello studio CHEST-1.

Si è utilizzato il metodo analitico di Kaplan-Meier per stimare la sopravvivenza e il rischio di peggioramento clinico, censurando i pazienti che hanno sospeso la terapia prima di aver raggiunto 1 anno di trattamento o se si sono ritirati senza presentare eventi clinici. Inoltre è stata effettuata un'analisi dello scenario potenzialmente peggiore ad 1 anno sia per la valutazione del peggioramento clinico, sia per la valutazione della sopravvivenza, assumendo i pazienti che hanno abbandonato lo studio rispettivamente come peggiorati clinicamente o morti immediatamente dopo la sospensione.

Sono stati arruolati 237 dei 243 pazienti arruolati nello studio CHEST-1 (98%) con caratteristiche bilanciate tra i gruppi presentanti CTEPH o ipertensione polmonare persistente/ricorrente post endoarteriectomia polmonare. Al cut-off finale erano in terapia con riociguat 211 pazienti (89%) e 179 (76%) sono stati trattati per più di un anno, con durata media della terapia di 83 settimane (mediana 75 settimane). Il 90% dei pazienti stava ricevendo la dose massima di riociguat ad 1 anno dall'inizio della terapia, con 23 casi di aumento della dose e 13 di riduzione basandosi sulla sintomatologia clinica. La terapia iniziale era con mono-farmaco, ma dopo 1 anno il 5% dei pazienti arruolati ha ricevuto terapia addizionale con ERA ed il 3% con prostanoidi.

I più comuni eventi avversi sono stati l'ipotensione arteriosa (6%) e la sincope (7%). Eventi avversi farmaco-correlati sono stati osservati nel 46% dei pazienti con più comuni le vertigini (10%), la dispepsia (8%) e l'ipotensione (5%). Gli eventi avversi severi associati alla terapia sono stati osservati nel 5% dei trattati, risolti in tutti i casi. Il grado di eventi avversi di emottisi ed emorragia polmonare aggiustati per esposizione al riociguat sono stati 2.9 per 100 pazienti l'anno nel CHEST-2 e 7.8 per 100 pazienti l'anno nel CHEST-1. Di questi erano severi 1.1 e 5.9 rispettivamente nei 2 studi e fatali lo 0.4%. Tutti questi fenomeni sono stati controllati prima del cut-off finale e non ha richiesto la sospensione della terapia con riociguat. Durante il CHEST-1 non ci sono stati episodi di emottisi o emorragie polmonari nei pazienti trattati con placebo. Delle 13 morti dello studio CHEST-2 nessuna è stata considerata correlata all'utilizzo dal farmaco.

Sono stati notati miglioramenti del test 6MWD, specie nei pazienti precedentemente trattati con placebo, mentre nei pazienti già trattati con riociguat sono state mantenute le stesse performance. Anche i livelli di NT-proBNP sono diminuiti significativamente ad un anno dall'inizio del riociguat e con risultati analoghi nei pazienti trattati nel CHEST-2, precedentemente nel gruppo placebo.

La valutazione WHO-FC ad un anno ha mostrato miglioramento/stabilizzazione/peggiore in 50/45/4% dei pazienti sempre trattati con riociguat, 39/59/2% in quelli trattati con riociguat solo nella fase di estensione prevista del CHEST-2 e 47/50/3% nella popolazione complessiva analizzata.

Hanno mostrato un peggioramento clinico il 16% dei pazienti, con una sopravvivenza libera da peggioramento clinico ad 1 anno del 88% (95% CI 83-92%) e 86% (95% CI 80-90%) stimando lo scenario peggiore.

La sopravvivenza globale ad 1 anno è risultata del 97% (95% CI 93-98%) e 93% (95% CI 88-96%) nel peggiore dei casi.

La valutazione della dispnea con la scala di Borg e della qualità della vita con la scala EQ-5D hanno mostrato di mantenere i miglioramenti notati nel CHEST-1 nei pazienti già trattati con riociguat, mentre sono migliorate nel gruppo di pazienti precedentemente trattati con placebo.

L'utilizzo prolungato in aperto del riociguat per il trattamento dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica ha mostrato un profilo favorevole di rischio-beneficio, mostrando miglioramenti della capacità funzionale e di esercizio anche ad 1 anno dall'inizio della terapia.

La CTEPH è un problema medico ancora irrisolto e la chirurgia non risulta sempre sicura e percorribile. L'opportunità di utilizzare una terapia farmacologica in grado di migliorare la capacità di esercizio fisico è di notevole importanza. I risultati dello studio CHEST-2 supportano le precedenti conclusioni ottenute nello studio clinico CHEST-1, che ha portato all'approvazione

del riociguat come farmaco per l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica. Il profilo di sicurezza è stato grosso modo sovrapponibile a quello mostrato nel precedente studio, dimostrando la possibilità di un uso prolungato del riociguat alla dose di 2,5 mg presa tre volte al giorno nella maggior parte dei pazienti.

L'emottisi e l'emorragia polmonare sono complicazioni comuni della CTEPH, riscontrate nell'1-6% dei pazienti delle coorti analizzate in differenti studi epidemiologici e clinici. La frequenza riscontrata nello studio CHEST-2 è stata del 1.1%, rispetto al 5.9% osservato nel gruppo trattato con riociguat dello studio CHEST-1. Non si sa ancora quale sia il meccanismo farmacologico favorente i fenomeni di emorragia osservati nei pazienti trattati con riociguat. Una possibile spiegazione potrebbe essere il suo effetto vasodilatatorio sulla circolazione bronchiale che risulta ipertrofica ed in stato di angiogenesi in pazienti con ipertensione polmonare.

Bisogna considerare nella valutazione dei dati clinici ottenuti nello studio CHEST-2 i possibili limiti derivati dalla mancanza del gruppo di controllo e dalla natura open-label del trattamento con riociguat, limitanti la valutazione dell'efficacia clinica e tollerabilità. Il rischio di sospensione del trattamento, i differenti periodi di esposizione al farmaco e la possibilità di utilizzare terapie concomitanti (8% dei pazienti) sono altre variabili influenzanti la valutazione complessiva. Restano di notevole interesse i risultati ottenuti nel test 6MWD, nella scala WHO-FC ed il miglioramento del NT-proBNP. Non sono però stati valutati parametri emodinamici, considerati end-points secondari nel precedente studio CHEST-1. Considerando la sopravvivenza del 97% e la sopravvivenza libera da progressione patologica del 88%, si può considerare il riociguat un'opzione interessante per pazienti con CTEPH inoperabile o persiste/ricorrente dopo endoarteriectomia.

Parole chiave: Riociguat, ipertensione polmonare cronica tromboembolica, studio clinico.

Conflitto di interessi: Il riociguat è una molecola sviluppata dalla Bayer HealthCare Pharmaceutical (Berlino, Germania). La Bayer ha finanziato gli studi clinici e l'assistenza editoriale fornita dalla Adelphi Communications Ltd (Bollington, UK).

Riferimenti bibliografici

Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Wang C, Wilkins M, Fritsch A, Davie N, Colorado P, Mayer E. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J.* 2014 Nov 13. pii: erj00871-2014. [Epub ahead of print] PMID: 25395036

Associazione tra la precoce somministrazione di caffeina e gli outcomes neonatali in neonati pretermine

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Le metilxantine sono i farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento dell'apnea del prematuro. Si stima che circa l'84% e il 25% dei neonati con un peso alla nascita inferiore a 1000 g e a 2500 g, rispettivamente, manifestino episodi di apnea nel periodo neonatale. Se utilizzata durante i primi 10 giorni di vita in neonati pretermine con peso inferiore a 1250 g alla nascita, la caffeina può ridurre la displasia broncopolmonare (BPD) e aumentare la sopravvivenza. Dalla pubblicazione dello studio clinico randomizzato sull'uso della caffeina per il trattamento dell'apnea del prematuro nel 2006, la pratica clinica è cambiata in molti centri in cui l'uso della caffeina come profilassi è aumentato. La caffeina presenta eventi avversi a breve termine che includono un incremento della frequenza cardiaca, nervosismo, irritabilità, convulsioni. Data la lunga emivita della caffeina e la prolungata esposizione dei neonati pretermine, potrebbero presentarsi alcuni effetti anche dopo la sospensione del farmaco. Uno studio clinico sull'uso precoce di caffeina (<3 giorni di vita) in neonati pretermine ha mostrato un decremento del tasso di BPD o di morte, una riduzione della necessità di trattamento della pervietà del dotto arterioso (PDA), e una durata più breve della ventilazione meccanica nel gruppo precoci trattati con caffeina.

Obiettivo dello studio è stato determinare gli effetti dell'inizio di una terapia precoce con caffeina sugli outcomes neonatali in neonati pretermine.

Questo è uno studio osservazionale, retrospettivo di coorte che ha incluso tutti i neonati pretermine che sono nati prima delle 31 settimane di gestazione e ha ammesso 29 partecipanti dell'unità di terapia intensiva neonatale (NICUs,) inseriti nel Canadian Neonatal Network (CNN)* tra il 1 gennaio 2010 e il 31 dicembre 2012. Sono stati esclusi dallo studio neonati nati al di fuori di una NICU di terzo livello, neonati moribondi, con anomalie congenite maggiori e neonati deceduti entro 3 giorni dalla nascita. I neonati pretermine eleggibili per lo studio che hanno ricevuto caffeina sono stati identificati tramite il database del CNN. In relazione ai tempi di inizio della somministrazione di caffeina, i pazienti sono stati divisi in 2 gruppi: precoci (neonati che hanno ricevuto caffeina entro i primi 2 giorni dopo la nascita) e tardivi (neonati che hanno ricevuto caffeina oltre 3 giorni dopo la nascita). Molti dei neonati estubati dal ventilatore meccanico nelle prime 48 ore di vita hanno ricevuto precocemente la caffeina per evitare la reintubazione in caso di apnea del prematuro. In molte unità operative, la pratica clinica, ha previsto la somministrazione di una dose di carico di 10 mg/Kg di caffeina, con una dose giornaliera di mantenimento da 2,5 a 5 mg/Kg iniziata 24 ore dopo la dose di carico. Un piccolo numero di neonati avrebbe potuto ricevere una seconda dose di carico alla ricomparsa dell'apnea e nel tentativo di evitare l'intubazione. L'outcome primario dello studio era composito morte o BPD. Gli outcome secondari erano: morte, BPD, severa retinopatia del prematuro, severo danno neurologico, persistenza di ecogenicità ventricolare ad oltre 21 giorni di vita o leucomalacia periventricolare, PDA, enterocolite necrotizzante (NEC) stadio 2 o superiore, giorni di ventilazione o di ossigenazione. L'età gestazionale è stata definita in base alla storia e all'esame ostetrico e alla prima ecografia prenatale. Dati relativi alla severità della patologia sono stati raccolti utilizzando lo Score for Neonatal Acute Physiology version II (SNAP-II)**. La BPD è stata definita in relazione all'uso di ossigeno supplementare a 36 settimane di gestazione o alla dimissione dal NICU. La diagnosi di PDA è stata fatta clinicamente con o senza ecocardiografia. L'emorragia intraventricolare è stata diagnosticata e classificata in accordo al Canadian Pediatric Society's Cranial Ultrasound Statement. La retinopatia del prematuro è stata definita in accordo alla classificazione internazionale. La NEC è stata definita in accordo ai criteri di Bell[#]. La durata della ventilazione meccanica è stata definita quale il numero totale dei giorni in cui il neonato ha ricevuto la ventilazione meccanica nei diversi momenti della giornata. La durata del supporto respiratorio non invasivo è stata definita come il numero totale di giorni in cui il neonato ha ricevuto una ventilazione meccanica continua a pressione positiva delle vie aeree (CPAP, continuous positive airway pressure), CPAP bi-livello, o ventilazione non invasiva. La durata totale di utilizzo dell'ossigeno è stata definita dal numero totale di giorni in cui il neonato ha ricevuto ossigeno supplementare. La durata del ricovero è stata definita dal numero totale di giorni in cui il neonato è stato ricoverato in NICU. Dei 38163 neonati ammessi in NICUs durante lo studio, 7274 erano nati a meno di 31 settimane di gestazione. 217 neonati pretermine hanno ricevuto caffeina entro 2 giorni dalla nascita e sono deceduti prima dei 3 giorni di età. Un totale di 5517 neonati (75,8%) sono stati eleggibili per questo studio. Un piccolo gruppo di neonati (n=416) non hanno ricevuto caffeina. Dei 5101 (92,5%) neonati che hanno ricevuto caffeina, 3806 (74,6%) sono stati inclusi nel gruppo precoci e 1295 (25,4%) nel gruppo tardivi. Non erano presenti differenze nelle caratteristiche materne tra i 2 gruppi, né differenze significative nelle caratteristiche di base tra i neonati che non avevano ricevuto caffeina (n=416) vs i neonati che l'avevano ricevuta (n=5101). L'indice di Apgar^{##} a 5 minuti era elevato e lo SNAP-II score era basso nei neonati che avevano ricevuto precocemente la caffeina. L'età mediana di inizio del trattamento con caffeina nei gruppi precoci e tardivi era di 1 giorno (range interquartile, 1-2 giorni) e di 4 giorni (range interquartile, 3-8 giorni), rispettivamente (p<.01). La durata totale di esposizione alla caffeina è stata più lunga nel gruppo precoci comparata al gruppo tardivi. Un numero maggiore di neonati nel gruppo precoci hanno ricevuto steroidi dopo la nascita. I risultati dell'analisi multivariata hanno mostrato che gli odds dell'outcome composito (BPD o morte) sono risultati bassi nel gruppo che ha assunto caffeina precocemente vs il gruppo che l'ha assunta tardivamente. Molti di questi effetti sono derivati dalla riduzione del BPD poiché non è stata evidenziata alcuna differenza nella mortalità tra i 2 gruppi. I neonati pretermine nel gruppo tardivi hanno mostrato una più alta incidenza di PDA ed un più alto tasso di trattamento chirurgico per PDA comparato al gruppo dei precoci. I neonati nel gruppo tardivi son rimasti

più a lungo al NICU e con maggiore probabilità sono stati sottoposti a ventilazione meccanica, a ventilazione ad alta frequenza e ad ossigenoterapia per un periodo di tempo più lungo. Il numero di neonati dimessi che hanno ricevuto caffeina è stato simile tra i 2 gruppi. I punti di forza dello studio sono rappresentati dal disegno essendo un ampio studio di coorte nazionale multicentrico con dati recenti e raccolti secondo definizioni standard. L'analisi è stata aggiusta per sito, per tutte le variabili cliniche più importanti e significative menzionate nell'analisi univariata. Le limitazioni dello studio riguardano invece la natura osservazionale retrospettiva che ha comportato la mancanza di informazioni dettagliate circa il background razziale/etico, le variazioni o deviazioni dal protocollo sull'uso precoce della caffeina nei vari centri, potenziali variazioni nella dose di mantenimento e l'impossibilità di determinare indicazioni specifiche sull'uso della caffeina, così come l'assenza di dati neurocomportamentali a lungo termine per neonati che hanno ricevuto caffeina nel gruppo precoci.

Questo studio dimostra che la terapia precoce con caffeina è associata ad una riduzione del tasso di morte o BPD e PDA in neonati pretermine in assenza di outcome clinici avversi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Parole chiave: caffeina, apnea del prematuro, studio osservazionale retrospettivo di coorte.

Riferimenti bibliografici:

Lodha A et Al. Association of Early Caffeine Administration and Neonatal Outcomes in Very Preterm Neonates. JAMA Pediatr. 2014 Nov 17. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2223. [Epub ahead of print]

* CNN: il Canadian Neonatal Network è costituito da un gruppo di ricercatori canadesi che collaborano su temi di ricerca relativi alla cura neonatale. La rete è stata fondata nel 1995 include membri provenienti da 30 ospedali e 17 università in tutto il Canada. La rete è costituita da un database standardizzato di dati provenienti da NICU e offre un'opportunità per i ricercatori di partecipare a progetti di collaborazione su scala nazionale e internazionale.

** SNAP-II: Score for Neonatal Acute Physiology, Version II (SNAP-II), è uno strumento che ci consente di dare un punteggio sulla base della severità della patologia attraverso la misurazione empirica di 6 items durante un periodo di 12 ore e include: abbassamenti della pressione sanguigna e della temperatura, il rapporto PO₂/FiO₂, basso ph sierico, convulsioni e quantità di urina prodotta. Il punteggio va da 0 (bassa gravità) a 115 (alta gravità)

Criteri di Bell: criteri di classificazione della enterocolite necrotizzante NEC. Stadio I se presente temperatura instabile, bradicardia, apnea, letargia; ristagno pre-gavage, lieve distensione addominale, emesi, sangue occulto nelle feci (IA), emissione di sangue rosso vivo dal retto (IB), intestino normale o dilatato alla RX. Stadio II : se presenti gli stessi segni sistemici dello stadio I con lieve acidosi metabolica e trombocitopenia; gli stessi segni intestinali dello stadio I con assenza di borborigmi, difesa addominale, massa al quadrante infero-dx; gli stessi segni radiologici dello stadio I con dilatazione intestinale, occlusione intestinale, pneumatosi intestinale (IIA), gas in vena porta e ascite (IIB). Stadio III: se presenti gli stessi segni sistemici dello stadio II con ipotensione, bradicardia, apnea severa, acidosi metabolica, CID, neutropenia; gli stessi 23 segni intestinali dello stadio II con peritonite generalizzata e gli stessi segni radiologici dello stadio II con ascite e pneumoperitoneo.

Indice di Apgar: punteggio che viene assegnato alla nascita ed esprime la vitalità del neonato. Vengono presi in considerazione cinque parametri vitali ai quali si assegna un punteggio da zero a due con un valore massimo di 10: frequenza cardiaca, respirazione, tono muscolare, riflessi e colorito della pelle.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Valutazione a un anno degli outcome di uno stent a rilascio di biolimus con polimeri biodegradabili: il registro italiano prospettico Nobori stent
A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

La prima generazione degli stent a rilascio di farmaco (DES) è risultata migliore nel prevenire la restenosi rispetto agli stent metallici nudi, perciò i DES rappresentano lo standard della terapia per lesioni complesse. I dispositivi DES sono stati, però, associati ad un peggioramento

della vasomotilità coronarica locale, endotelizzazione ritardata e incremento del rischio di trombosi tardiva. Questi eventi si verificano soprattutto quando i DES vengono utilizzati in lesioni complesse o in pazienti ad alto rischio.

I dispositivi DES con polimeri biodegradabili sono stati progettati per superare le reazioni avverse vascolari a lungo termine correlate ai polimeri durevoli.

Lo stent Nobori a rilascio di biolimus (BES, Terumo, Tokyo; Giappone) è uno stent in lega d'acciaio inossidabile con uno spessore dello strut di 120 µm, rivestito esternamente con un polimero biodegradabile (acido polilattico che si dissolve in 6-9 mesi) a rilascio di biolimus A9, un analogo altamente lipofilo del sirolimus.

Precedenti studi precedenti avevano dimostrato la non inferiorità del BES Nobori rispetto ai DES di prima generazione e di seconda generazione (stent a rilascio di everolimus, EES, con polimeri non biodegradabili). Siccome con i DES di prima generazione il tasso di eventi clinici risultava più elevato nei registri rispetto ai trial clinici randomizzati, sono stati sollevati dei dubbi circa l'efficacia e la sicurezza dei polimeri biodegradabili BES nelle lesioni complesse. Al momento, soltanto uno studio ha valutato la performance clinica del BES Nobori in pazienti ad alto rischio con lesioni complesse.

Lo scopo è stato, quindi, quello di confermare gli outcome clinici dell'uso non restrittivo di BES sulla base dei dati provenienti da un ampio registro multicentrico prospettico italiano.

Lo studio si basa su un registro osservazionale multicentrico spontaneo italiano che ha coinvolto 7 centri; sono stati arruolati tutti i pazienti sottoposti ad impianto di uno stent Nobori tra febbraio 2008 e luglio 2012, includendo sia interventi elettivi che d'urgenza; la selezione di un BES Nobori rispetto ad altri DES non ha seguito nessun particolare criterio e non è stata influenzata dal rischio del paziente o dalla morfologia della lesione.

Tra i criteri di esclusione sono stati considerati la controindicazione a una terapia antiaggregante, impianto di una combinazione di differenti tipi di DES o di BMS e DES. Tutti i pazienti sono stati pretrattati con aspirina e un secondo antiaggregante: il clopidogrel è stato preferito rispetto alla ticlopidina nei pazienti elettivi, mentre, per le procedure d'urgenza ogni centro poteva scegliere tra clopidogrel, prasugrel e ticagrelor oppure inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. In ogni caso, la somministrazione di aspirina è proseguita a tempo indeterminato ed è stato prescritto un secondo farmaco antiaggregante (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) per almeno 12 mesi.

L'endpoint primario era costituito da un insieme di sicurezza (morte cardiaca e infarto del miocardio non fatale) ed efficacia (TVR, rivascularizzazione del vaso target) a 12 mesi; l'endpoint secondario riguardava il fallimento della lesione target (TLF), definito come un insieme di morte per cause cardiache, qualsiasi infarto del miocardio attribuibile al vaso target o qualsiasi rivascularizzazione della lesione target (TLR) valutato a 12 mesi.

Gli outcome clinici sono stati monitorati telefonicamente o direttamente dai medici.

In una ulteriore analisi, è stata valutata separatamente la coorte di pazienti che aveva ricevuto un BES per una lesione complessa; in questo gruppo sono stati inclusi i pazienti che avevano ricevuto un BES in almeno una lesione coronarica con precise caratteristiche tra cui, ad esempio, presenza di trombi, occlusione totale cronica >3 mesi, lesione >30mm, lesione con eccessiva tortuosità, lesione con calcificazione da moderata a grave.

Il successo della procedura è stato definito dal successo angiografico senza il verificarsi di morte cardiaca, infarto del miocardio e ripetute TLR durante il ricovero.

Il decesso cardiaco è stato definito come tutte le morti dovute a cause cardiache, decessi correlati alla procedura e decessi per cause sconosciute.

L'infarto del miocardio periprocedurale è stato definito come un aumento dei livelli di troponina o creatina chinasi CK, superiore a 3 volte il limite superiore consentito (definizione ARC, Academic Research Consortium); infarto del miocardio non procedurale o successivo alla dimissione è stato definito come un aumento di troponina o CK superiore al limite superiore in associazione a sintomi ischemici, cambiamenti elettrocardiografici indicativi di una nuova ischemia o sviluppo di onde Q patologiche. TLR è stato definito come qualsiasi intervento di rivascularizzazione coronarica percutanea ripetuto, PCI, nel segmento target o CABG (Coronary Artery Bypass Grafting) del vaso target effettuato per restenosi o altre complicazioni correlate

alla lesione target; TVR è stata definita come qualsiasi intervento (PCI/CABG) all'interno dei vasi trattati.

Tra febbraio 2008 e luglio 2012, su un totale di 16355 interventi di rivascolarizzazione coronarica percutanea, 1066 pazienti (7%) sono stati trattati con uno stent Nobori. In accordo con le definizioni dello studio, i BES Nobori sono stati impiantati in 821 lesioni complesse (51,7% del totale) di cui 608 (57%) con una o più lesioni complesse trattate. L'età media dei pazienti era $66,4 \pm 10,4$ (range 29-90); l'81,7% dei pazienti era di sesso maschile. I pazienti con lesioni complesse presentavano un profilo clinico di maggior rischio caratterizzato da una maggior frequenza di precedenti CABG (17,6%) e diabete mellito (24,2%), malattia renale cronica (14,3%), così come una diminuita frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF, $50 \pm 9,7\%$).

Nelle lesioni complesse è stato impiantato un numero significativamente maggiore di stent (rapporto stent/paziente 1,9) con una lunghezza maggiore dello stesso (lunghezza media dello stent per lesione $27,2 \pm 169$ mm). Il successo angiografico è stato raggiunto in una percentuale leggermente inferiore ma comunque significativa delle lesioni complesse; queste differenze non hanno comunque avuto un impatto significativo sugli outcome periprocedurali in termini di morte cardiaca (0,2% vs 0,4%, $p=0,467$) e infarto del miocardio (1,1% vs 1,7%, $p=0,139$), nonostante fosse stato osservato un aumento significativo di TLF nelle lesioni complesse, principalmente attribuibile a un più elevato tasso di TVR.

Per quanto riguarda la terapia antiaggregante duale, la maggior parte dei pazienti (83,5%) è stata dimessa con una combinazione di clopidogrel e aspirina; nel gruppo di pazienti con lesioni complesse si è osservato non solo una maggior condivisione di clopidogrel (86,6% vs 81,1%, $p=0,015$) e prasugrel (10,5% vs 5,5%, $p<0,001$), ma anche di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (13,3% vs 7,2%, $p<0,001$).

La terapia alla dimissione, invece, non era significativamente differente tra i 2 gruppi sia per gli agenti anti-ischemici (-bloccanti, calcio-antagonisti, nitrati a lunga durata d'azione, ivabradina e ranolazina) o per farmaci prognostici (ACE inibitori, inibitori del recettore dell'angiotensina o statine).

Il follow-up clinico a un tempo medio maggiore di un anno (giorni medi 412; IQR 291-530) era disponibile per 982 pazienti (92%). L'endpoint primario (insieme di morte cardiaca, infarto del miocardio e TVR) è stato riscontrato in 39 pazienti (4%) ed era maggiore nel gruppo lesioni complesse (5,2% vs 2,2%, $p=0,032$); l'endpoint secondario (TLF totali) è stato riscontrato in 45 pazienti (4,6%), anche in questo caso in numero maggiore nel gruppo lesioni complesse (6,2% vs 2,7%, $p=0,011$), principalmente a causa della maggior incidenza di TLR (4,8% vs 2,7%; $p=0,095$). Durante il follow-up sono deceduti 22 pazienti (2,2%), di cui 15 (1,5%) attribuibili a cause di natura cardiaca.

Nel complesso, l'incidenza di trombosi dello stent a un anno è risultata bassa (0,6%), senza differenze significative tra lesioni non complesse e complesse (0,4% vs 0,7%, $p=0,570$, rispettivamente); l'incidenza di trombosi dello stent tardiva è risultata dello 0,4% (0,2% vs 0,6%, $p=0,424$, rispettivamente nel gruppo con lesioni non complesse e complesse). All'ultimo follow-up clinico, è risultato che 56 pazienti (5,7%) avevano interrotto prematuramente la terapia antiaggregante (<12 mesi di terapia).

L'analisi multivariata ha dimostrato che la presenza di malattia renale cronica (HR 3,9), diabete mellito (HR 2,8) e precedenti CABG (HR 2,3) risultavano fattori predittivi indipendenti per l'endpoint primario; al contrario, indicazioni per il trattamento delle lesioni complesse non era associato a TLF (HR 1,2; 95% CI: 0,55-2,63; $p=0,634$), TLR (HR 1,9; 95% CI: 0,88-4,22; $p=0,098$) o ad un aumentato rischio di endpoint primario (HR 1,25; 95% CI: 0,57-2,74; $p=0,570$).

Gli autori sottolineano alcuni limiti dello studio tra cui la progettazione non randomizzata dello stesso e la mancanza di un altro DES per un confronto diretto; inoltre, in simili registri, anche se la maggior parte degli eventi più importanti vengono riportati nel corso del follow-up o vengono ricavati da database ad hoc, possono sempre mancare alcuni dati. Infine, questo studio non è in grado di discriminare la sicurezza del BES Nobori, soprattutto in termini di trombosi dello stent.

In conclusione, i risultati di questo registro nazionale prospettico hanno mostrato che i

dispositivi BES sono stati prevalentemente impiantati in pazienti ad alto rischio con lesioni complesse; nonostante questo fattore, i BES Nobori sono risultati associati ad un relativamente basso tasso di endpoint primari e fallimento della lesione target. Un follow-up a lungo termine sarà comunque necessario per dimostrare i vantaggi dei dispositivi BES con polimeri biodegradabili.

Parole chiave: stent a rilascio di biolimus, trombosi dello stent, lesioni complesse

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

Riferimento bibliografico:

Godino C. et al., One-year outcome of biolimus eluting stent with biodegradable polymer in all comers: The Italian Nobori Stent Prospective Registry. *Int J Cardiol*, 2014
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.019>.

Stent a rilascio di farmaco di prima generazione vs seconda generazione nella pratica clinica corrente: una metanalisi condotta su 31379 pazienti

A cura del Dott. Dario Botti

Gli stent medicati (DES) di prima generazione sono diventati i dispositivi medici più ampiamente utilizzati per il controllo e la terapia delle patologie cardiovascolari coronariche. I dati di follow-up circa la sicurezza a lungo termine sono ormai disponibili per un confronto rispetto agli stent di seconda generazione, sviluppati proprio per superare questa problematica, sebbene i risultati degli RCT siano in parte contraddittori.

La metanalisi ha comparato la sicurezza e l'efficacia dei DES approvati dall'FDA includendo tra gli stent di prima generazione quelli a rilascio di sirolimus (SES) e di paclitaxel (PES), e tra i DES di seconda generazione quelli a rilascio di everolimus (EES) e di zotarolimus Endeavor (ZES-E) e ZES-Resolute (ZES-R). Lo scopo è stato valutare a un anno e ad oltre un anno dall'impianto la sicurezza (misurando mortalità cardiaca e mortalità assoluta, infarto del miocardio, sovraslivellamento del tratto ST definito o probabile) e l'efficacia (in termini di rivascularizzazione della lesione cardiaca target (TLR) e del vaso coinvolto (TVR)). Sono stati anche analizzati eventi avversi cardiaci maggiori (MACE) per comprendere al meglio l'effetto cumulativo della combinazione sicurezza ed efficacia.

Sono stati valutati 33 RCT condotti fino a Settembre 2013 effettuando una ricerca in MEDLINE, nel Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), in Google Scholar e nel database di EMBASE, utilizzando le parole chiave "randomized trials", "drug-eluting-stents", "durable polymer stent", "sirolimus stent", "paclitaxel stent", "everolimus stent", "zotarolimus stent", "Endeavor zotarolimus stent", "Resolute zotarolimus stent" per un totale di 31379 pazienti con patologia coronarica stabile o sindrome coronarica acuta sottoposti a impianto di DES. Gli studi potevano valutare sicurezza e/o efficacia di DES di prima vs seconda generazione, escludendo RCT di confronto fra stent metallici e/o riassorbibili, o all'interno della stessa generazione.

Non sono state individuate differenze per quanto riguarda mortalità, ma gli stent di seconda generazione sono stati associati a un 22% di riduzione del rischio di infarto al miocardio a breve termine (OR 0,77; IC 95% 0,68-0,89), inoltre i DES di seconda generazione hanno ridotto il rischio di sovraslivellamento del tratto ST rispetto alla generazione precedente (OR 0,33; IC 95% 0,15-0,73). Entrambe le generazioni di DES non hanno dimostrato differenze significative nel diminuire il rischio di rivascularizzazioni ripetute.

Per quanto riguarda la trombosi dello stent sono stati analizzati 26 studi; a breve termine gli EES (seconda generazione; OR 0,34; IC 95% 0,18-0,62) erano associati ad una significativa riduzione del rischio di ST rispetto ai PES e ai SES (prima generazione; OR 0,43; IC 95% 0,22-0,82); anche se gli stent ZES-E aumentavano il rischio di ST del 122% rispetto ai SES (OR 2,22; IC 95% 1,14-4,31).

La valutazione dei MACE ha coinvolto 31 studi a breve termine e 13 a lungo termine: gli stent di seconda generazione si sono dimostrati significativamente superiori ai PES (OR 0,63; IC 95% 0,52-0,76 rispetto a OR 0,44 IC 95% 0,21-0,92), e fra gli stent di seconda generazione si sono dimostrati significativamente superiori i SES rispetto ai ZES-E (OR 1,41 IC 95% 1,13-1,76) nel ridurre il rischio di MACE.

È noto il perché i DES siano da considerare superiori agli stent metallici per quanto riguarda ristenosi e rivascolarizzazioni ripetute: questo può essere attribuito a numerosi e complessi meccanismi design-correlati, infatti l'infiammazione indotta dal polimero rivestito dovuta a un ritardo nella generazione di nuovo endotelio funzionale potrebbe ritardare la formazione di una possibile ristenosi: gli stent di seconda generazione dovrebbero perfezionare questa caratteristica anche se non ci sono differenze statisticamente significative se non con gli stent a rilascio di PES.

Gli stent di seconda generazione offrono dunque livelli simili di efficacia rispetto agli stent di prima generazione come i SES, ma sono più efficaci dei PES; solo i DES di seconda generazione riducono però significativamente l'incidenza di infarto al miocardio e sovraslivellamento del tratto ST e dovrebbero quindi essere considerati come i dispositivi più sicuri per questo tipo di patologia.

È importante sottolineare come i ZES-E (seconda generazione) abbiano però dimostrato delle inferiorità anche rispetto ai SES (prima generazione).

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: Stent a rilascio di farmaco, sicurezza, efficacia

Riferimenti bibliografici

Navarese et al., First-generation versus second-generation drug-eluting stents in current clinical practice: updated evidence from a comprehensive clinical trials comprising 31379 patients. Open Heart. 2014 Aug 21;1(1):e000064. doi: 10.1136/openhrt-2014-000064. eCollection 2014.

Efficacia e sicurezza di un nuovo catetere multilume per le occlusioni coronariche croniche totali: dagli studi preclinici all'esperienza first-in-man

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

Le occlusioni coronariche croniche totali (CTO) sono considerate le lesioni più difficili negli interventi di angioplastica percutanea coronarica (PCI) dal momento che l'attraversamento della lesione con il filo guida è spesso la causa principale del fallimento della procedura.

Numerosi studi clinici hanno evidenziato che, nel caso di esito favorevole, la rivascolarizzazione di una CTO si associa a una migliore prognosi a lungo termine e a una migliore qualità di vita del paziente. Di conseguenza, recentemente, è stato sviluppato il catetere guida 7-Fr MultiCross (Roxwood Medical Inc., Redwood City, CA, USA) per migliorare la procedura di ricanalizzazione anterograda grazie a due caratteristiche chiave, il sistema over-the-wire a triplo lume e la punta espandibile, che forniscono un supporto addizionale all'avanzamento del filo guida attraverso la lesione.

Obiettivo di questo lavoro è stato la valutazione dell'efficacia e sicurezza del nuovo catetere MultiCross sia in un modello porcino che in pazienti con CTO.

Gli studi di sicurezza preclinici sono stati realizzati negli Stati Uniti su vasi coronarici di suino (4 suini Yorkshire, sesso femminile, età 8-12 settimane, peso 30-50 Kg), mentre lo studio clinico è stato condotto su pazienti con CTO al Cardiovascular Department, Italian Hospital di Asunción, Paraguay. Nel periodo fra giugno-settembre 2012 sono stati arruolati 5 pazienti con CTO, diagnosticata da almeno tre mesi. I criteri di esclusione comprendevano presenza di stent nella lesione a livello della CTO, presenza di lesioni aorto-ostiali o del tronco sinistro, frazione di eiezione del ventricolo sinistro >30%, creatinina >2,5 mg/dl e trattamento dialitico in corso.

In tutti i pazienti è stato inizialmente effettuato un tentativo di attraversamento della CTO utilizzando un filo guida di 0,014 pollici mediante una procedura standard. In caso di insuccesso si è proceduto ad usare il catetere MultiCross, posizionato in modo che il supporto fosse dislocato a livello del sito prossimale dell'occlusione, così che lo stesso o un altro filo guida potesse essere inserito attraverso uno o più dei tre lumi per l'avanzamento nell'occlusione. Gli endpoint primari di efficacia e di sicurezza dello studio sono stati, rispettivamente, il successo della ricanalizzazione dell'arteria coronarica ostruita e l'insorgenza di eventi avversi seri (qualsiasi complicazione legata alla procedura, morte, infarto miocardico, necessità di rivascolarizzazione della lesione target o di bypass chirurgico di emergenza) entro i 30 giorni successivi alla procedura.

Il catetere MultiCross è stato inserito con successo nei vasi target di tutti i suini trattati, senza insorgenza di complicazioni correlate al dispositivo. In tutti i pazienti arruolati è stato inserito il catetere MultiCross che ha determinato la ricanalizzazione in tutte le lesioni senza comparsa di eventi avversi nei 30 giorni successivi all'intervento.

In conclusione, questa valutazione preclinica e first-in-man ha dimostrato che il catetere MultiCross può essere utile nel migliorare l'avanzamento del filo guida nella CTO e dall'altra per facilitare l'operatore nel raggiungere il successo procedurale, con riduzione di durata dell'intervento, esposizione a radiazioni e volume di contrasto in PCI. Tuttavia, il disegno dello studio presenta dei limiti: i pazienti arruolati non sono stati trattati con altri dispositivi medici a confronto col Multicross per PCI; il numero di soggetti arruolati è stato limitato e basato sull'esperienza di un singolo centro; il follow-up dello studio si è concluso dopo solo 30 giorni dalla procedura. I risultati positivi in termini di rapporto rischio/beneficio evidenziano le potenzialità del catetere guida MultiCross che dovrebbero essere confermate in uno studio multicentrico randomizzato con follow-up a lungo termine e confrontate con quelle di dispositivi medici attualmente disponibili per PCI.

Conflitto di interesse: alcuni autori sono consulenti per la Roxwood Medical Inc.

Parole chiave: occlusione coronarica cronica, rivascolarizzazione percutanea, catetere guida.

Riferimento bibliografico

Mitsutake Y et al. Efficacy and safety of novel multi-lumen catheter for chronic total occlusions: from preclinical study to first-in-man experience. Catheter Cardio Interv. 2014; doi: 10.1002/ccd.25711.

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 responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova)
Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)
Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)
Dott.ssa Eleonora Veglia (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.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DI SCLAMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

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.

RICERCA 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.