



## Newsletter numero 175 dell' 01.10.2015

**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

- Efficacia e sicurezza dell'agonista del recettore della trombopoietina romiplostim nei pazienti con età  $\geq$  ai 65 anni affetti da trombocitopenia immune
- Revisione sistematica di studi clinici randomizzati su sicurezza ed efficacia dei trattamenti farmacologici e non-farmacologici per la retinite pigmentosa
- Immunogenicità e sicurezza del vaccino Gardasil in uomini di età compresa tra 27-45 anni: studio MAM (Mid Adult aged Men)
- Valutazione del profilo di sicurezza di albiglutide derivante dal programma di sviluppo clinico HARMONY: risultati di una meta-analisi.
- I prodotti naturali – amici o nemici?

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Studio prospettico multicentrico su un nuovo stent carotideo rivestito da una maglia a rete - The CGuard CARENET Trial (Carotid Embolic Protection Using MicroNet)
- Valutazione degli outcome in pazienti ricoverati nel Regno Unito con batteriemie e fungemie causate da dispositivi e procedure mediche

**Efficacia e sicurezza dell'agonista del recettore della trombopoietina romiplostim nei pazienti con età  $\geq$  ai 65 anni affetti da trombocitopenia immune**

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

La trombocitopenia immune (ITP) è una patologia su base immunitaria caratterizzata da una riduzione della conta piastrinica dovuta all'aumentata distruzione e alla ridotta produzione delle piastrine. I pazienti anziani affetti da ITP hanno un rischio maggiore di sviluppare episodi di sanguinamento con un aumento della morbilità e della mortalità. Gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO) aumentano la conta piastrinica e riducono il rischio di sanguinamento nei pazienti con ITP. Romiplostim è un agonista del recettore della TPO in grado di aumentare la produzione di piastrine nei pazienti con e senza splenectomia ed è approvato per il trattamento della ITP cronica nell'adulto.

Questo studio retrospettivo ha valutato l'efficacia e la sicurezza di romiplostim nei pazienti affetti da ITP con età  $\geq$  65 vs  $<$  65 anni.

L'analisi è stata condotta a posteriori. Gli endpoint di efficacia erano basati sui dati provenienti da tre studi randomizzati (due studi di fase 3 internazionali ed uno studio di fase 3 giapponese) su romiplostim nei pazienti con ITP. Gli endpoint di efficacia includevano la risposta piastrinica globale (almeno 1 settimana con una risposta piastrinica) ed il numero di settimane con una risposta piastrinica (conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$ , senza l'uso di farmaci di salvavita nelle precedenti 4 settimane), valutato durante il periodo di trattamento da 2 a 13 settimane.

Gli endpoint di sicurezza erano basati sui dati dei pazienti con ITP arruolati in 13 studi clinici sul romiplostim. Tutti gli studi disponibili su romiplostim sono stati inclusi nell'analisi di sicurezza per consentire un campione più ampio ed una maggiore capacità di rilevare eventi rari. Gli studi utilizzati nell'analisi di sicurezza includevano uno studio di *dose-finding* di fase 2, studi di fase 3, studi a singolo braccio, e studi di estensione/follow-up. Tutti gli studi erano condotti su pazienti adulti. I pazienti hanno ricevuto ogni settimana romiplostim per via sottocutanea oppure placebo/terapia standard - *standard of care* (SOC) con i farmaci concomitanti o salvavita consentiti. Le dosi di romiplostim sono state aggiustate tra 1 e 10  $\mu g/kg$  per portare la conta piastrinica di  $50 \times 10^9/L$  a  $200 \times 10^9/L$ , con l'eccezione di quattro studi in cui la dose è stata regolata fino a 15  $\mu g/kg$ . I pazienti hanno ricevuto romiplostim per un massimo di 5,4 anni e placebo/SOC per un massimo di 1,5 anni. Gli endpoint di sicurezza erano rappresentati dal tasso di eventi avversi (AEs), da quello degli AEs gravi (SAEs), degli eventi fatali, e degli AEs di interesse. SAE è stato definito come un evento fatale, che ha messo in pericolo la vita, che ha richiesto l'ospedalizzazione o ospedalizzazione prolungata, che ha provocato persistente o significativa invalidità/inabilità, come anomalia congenita/difetto alla nascita, o altra complicanza significativa. Gli AEs di interesse per romiplostim includevano l'aumento della reticolina e la possibile fibrosi midollare (con biopsie del midollo osseo eseguite a discrezione dello sperimentatore), tumori solidi, tumori del sangue e sindromi mielodisplastiche, eventi tromboembolici (arteriosi e venosi), e sanguinamento di grado  $\geq 3$  o grave. Gli sperimentatori hanno valutato gli eventi avversi per causalità e gravità (1=lieve, 5=fatale).

Per l'analisi di efficacia, sono stati selezionati 159 pazienti (n=125 per gli studi di fase 3 internazionali e n=34 per lo studio di fase 3 giapponese) ed il 24,5% aveva un età  $\geq$  65 anni. Per l'analisi di sicurezza, sono stati selezionati 1037 pazienti, dei quali 295 (28,4%) con età  $\geq$  65 anni. Il rischio relativo (RR) e l'intervallo di confidenza sono stati calcolati in base al tipo di AE aggiustata per la durata dello studio nel gruppo romiplostim vs placebo/SOC, nei pazienti con età  $\geq$  65 e  $<$  65 anni. Complessivamente i tassi di risposta piastrinica sono risultati leggermente più alti nei pazienti con età  $\geq$  65 anni trattati con romiplostim rispetto ai pazienti con età  $<$  65 anni. In totale, i pazienti inclusi nell'analisi di sicurezza sono stati: 65 (6,3%) che hanno ricevuto solo placebo/SOC, 69 (6,7%) che hanno ricevuto placebo/SOC e successivamente romiplostim e 903 (87,1%) trattati con solo romiplostim. I tassi e gli RR di SAEs aggiustate per la durata dello studio, delle SAEs correlate al trattamento e degli AEs fatali tendono ad essere più bassi nel gruppo romiplostim vs placebo/SOC in entrambi le fasce di età. Le SAEs riportate con maggior frequenza erano trombocitopenia, polmonite ed emorragia gastrointestinale.

Il rischio di sanguinamento di grado  $\geq 3$  (RR 1,92; 95% CI 0,47-7,95) e di eventi tromboembolici (RR 3,85; 95% CI 0,53-27,96) era numericamente ma non significativamente maggiore per romiplostim vs placebo/SOC nei pazienti con età  $\geq 65$  anni.

Questo dato potrebbe in parte riflettere il rischio aumentato di trombosi osservato nei pazienti anziani rispetto ai giovani con ITP. Pertanto, è importante identificare i fattori di rischio per gli eventi tromboembolici prima di iniziare il trattamento con un farmaco agonista del recettore della TPO nei pazienti con ITP. Il limite principale di questo studio è dato dal tipo di analisi retrospettiva condotta sui dati di studi clinici combinati e dall'analisi di efficacia e sicurezza condotta a posteriori. Inoltre, poiché i due gruppi di età non sono stati randomizzati, non è chiaro se le differenze siano dovute all'età o ad altre caratteristiche dell'ITP, come la durata della malattia o altri fattori confondenti non osservati.

Questo studio conferma l'efficacia di romiplostim nel trattamento di ITP. Sebbene generalmente ben tollerato nei pazienti anziani affetti da ITP, tuttavia un trend non significativo suggerisce un aumento del rischio di sanguinamento di grado  $\geq 3$  e di eventi tromboembolici (trend osservato anche in altri studi).

**Parole chiave:** romiplostim, trombocitopenia immune, studio retrospettivo

**Conflitto di interessi:** MM ha ricevuto onorari da Amgen e GlaxoSmithKline e fondi di ricerca da Roche. JW è un consulente di Amgen Inc. ed ha ricevuto fondi di ricerca. BG è un consulente per Amgen Inc., GlaxoSmithKline, LFB, e Roche ed ha ricevuto fondi di ricerca da Roche. LA e MK nessun conflitto di interessi. NC ha ricevuto onorari da Amgen Inc. e GlaxoSmithKline ed ha ricevuto un assegno di ricerca da Pfizer. YT ha ricevuto onorari da Kyowa Kirin e GlaxoSmithKline. XW è un dipendente di Amgen Inc.

#### Riferimenti bibliografici

1) Michel M et al. *Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged  $\geq 65$  years with immune thrombocytopenia*. Ann Hematol 2015.

### Revisione sistematica di studi clinici randomizzati su sicurezza ed efficacia dei trattamenti farmacologici e non-farmacologici per la retinite pigmentosa

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il termine retinite pigmentosa (RP) si riferisce ad un gruppo di distrofie retiniche progressive ereditarie, caratterizzate dalla degenerazione dei fotorecettori (coni e bastoncelli) e dalla perdita centripeta della visione fino alla cecità. La malattia è spesso diagnosticata in bambini e giovani adulti. A causa della sua natura progressiva, c'è un grande interesse nello sviluppo di trattamenti che possano fermarne l'evoluzione e ripristinare la funzione visiva. Attualmente, l'approccio terapeutico si limita a rallentare il processo degenerativo, trattando le complicanze oculari quali cataratta ed edema maculare, e ad aiutare il paziente a gestire l'impatto sociale e psicologico della cecità. Gli interventi non-farmacologici si basano su strategie di protezione dalla luce, in quanto ci sono evidenze che alcune forme genetiche di RP siano in parte dipendenti dalla luce, e sull'ossigenoterapia iperbarica (OTI), con lo scopo di promuovere la sopravvivenza dei fotorecettori. Sono stati proposti numerosi trattamenti per rallentare la progressione della malattia; in particolare, sono stati valutati gli effetti trofici e antiossidanti delle vitamine, e altre supplementazioni nutrizionali, inclusi l'acido docosaesaenoico (ADE), un acido grasso omega 3 presente in alte concentrazioni nell'olio di pesce, la luteina, e i gangliosidi. In piccoli studi clinici sono stati inoltre testati l'acido valproico orale, la nilvadipina orale, e il beta-carotene. Infine, in studi condotti su animali, il trattamento topico con brimonidina tartrato 0.2% e la somministrazione intravitreale del fattore neurotrofico ciliare (FNTC) hanno dimostrato di avere effetti neuroprotettivi.

L'obiettivo dello studio era fare una revisione sistematica degli studi clinici randomizzati (RCT) che hanno valutato efficacia e sicurezza dei trattamenti medici per la retinite pigmentosa.

Nella revisione sistematica sono stati inclusi gli RCT che avevano indagato in modo specifico i trattamenti sperimentali per la RP sindromica o non sindromica (vitamine A ed E, ADE, luteina, alfa-2 agonisti, gangliosidi, nilvadipina, acido valproico, FNTC, OTI, protezione dalla luce), con un *follow-up* di almeno 4 settimane, pubblicati fino a dicembre 2014. Sono stati considerati tutti i pazienti con diagnosi di RP, senza restrizioni di età, genere, etnia o utilizzo di terapia aggiuntiva, ma sono stati esclusi gli studi i cui partecipanti avevano comorbidità oculari o complicanze note per influenzare la funzione visiva. Negli RCT inclusi è stata fatta una valutazione del rischio di bias.

Gli outcome considerati erano: i cambiamenti nel campo visivo (misurati mediante perimetro di Goldmann e di Humphrey), la migliore acuità visiva corretta (best corrected visual acuity, BCVA), l'ampiezza dell'elettroretinogramma (ERG)\*, la sensibilità al contrasto, l'adattamento al buio, e gli eventi avversi correlati al trattamento.

A causa dell'eterogeneità clinica osservata tra gli studi, non è stato possibile effettuare una metanalisi sui trattamenti della RP.

I 19 RCT inclusi nella revisione sistematica erano stati pubblicati tra il 1968 e il 2014, tutti tranne uno in riviste di oftalmologia, ed erano stati condotti in Europa (n=2), Asia (n=4), e America (n=13), in doppio o singolo cieco (n=16), o in aperto (n=3). La durata media era circa 3.5 anni (range: 4 mesi-10 anni) e i pazienti arruolati complessivamente 1774. I trattamenti per la RP valutati erano: OTI (n=2), somministrazione topica di brimonidina tartrato (n=1), supplementazione con vitamine A ed E (n=5), ADE (n=4), luteina (n=2), gangliosidi (n=1), nilvadipina orale (n=1), beta-carotene (n=1) FNTC (n=1), e acido valproico (n=1). La randomizzazione era stata condotta in modo apparentemente appropriato in alcuni RCT, ma negli altri sono stati individuati i seguenti bias: 1) generazione della sequenza di randomizzazione non specificata o effettuata (n=7); 2) occultamento dell'assegnazione non specificato o effettuato (n=5); 3) disegno in aperto (n=5).

Gli effetti dei trattamenti medici sulla progressione della RP erano i seguenti:

#### *Supplementazione con vitamina A*

Ha mostrato un buon profilo di sicurezza a breve e lungo termine, ma non migliorava significativamente acuità visiva, campo visivo, e adattamento al buio vs placebo. Alla dose di 15000 UI/die, rallentava significativamente il declino dell'ampiezza dell'ERG (32% di riduzione della probabilità di avere un declino rispetto al basale in un anno). I dati degli studi hanno anche mostrato che i pazienti che ricevevano vitamina E (400 UI/die) avevano una maggior perdita della funzionalità retinica vs placebo.

#### *Supplementazione con acido docososaenoico*

Gli studi non hanno dimostrato un effetto benefico dell'ADE (400mg/die o 30 mg/Kg/die) vs placebo su acuità visiva, campo visivo, ERG, adattamento al buio, e tasso di perdita di coni e bastoncelli. Il profilo di sicurezza era buono. Rispetto a placebo, non sono state osservate differenze inerenti attività antiossidante, aggregazione piastrinica o livelli di lipoproteine plasmatiche. I risultati sono stati confermati da uno studio sulla supplementazione combinata di ADE (1200 mg/die) + vitamina A (15000 UI/die) vs placebo + vitamina A. L'unico effetto significativo è stato descritto in un'analisi per sottogruppi, nei pazienti che non assumevano vitamina A prima dell'ingresso nello studio, nei quali con l'aggiunta di ADE si osservava un rallentamento del declino annuale della sensibilità del campo visivo (rispettivamente  $30.7 \pm 6.48$  dB/anno vs  $52.5 \pm 5.99$  dB/anno,  $p=0.002$ ) e dell'ampiezza dell'ERG a 30 Hz (8.05% vs 12.99%, significativo se confrontato con quello dei pazienti già in trattamento con vitamina A,  $p=0.02$ ).

#### *Supplementazione con luteina*

I risultati dei due studi vs placebo erano discordanti: in uno, alla dose di 10mg/die per 12 settimane e in seguito 30 mg/die per 12 settimane, ha dimostrato di avere un effetto positivo sulla preservazione del campo visivo (area retinica media del campo visivo centrale valutata con perimetria di Goldmann:  $0.018 \log >$  vs placebo,  $p=0.038$ ), ma nell'altro (12 mg/die) non sono stati osservati benefici significativi a carico di acuità visiva e campo visivo.

#### *Supplementazione con gangliosidi*

Non sono stati dimostrati effetti significativi vs placebo sulla progressione della RP valutata mediante campo visivo ed ERG.

#### *Supplementazione con beta-carotene*

La somministrazione orale di 300 mg/die di alga Dunaliella bardawil, ricca di 9-cis beta-carotene vs placebo, ha mostrato di migliorare significativamente l'ampiezza massima

dell'onda b all'ERG in condizione di adattamento al buio (+8.4 $\mu$ V vs -5.9 $\mu$ V, p=0.001 con il 34.5% dei pazienti del gruppo Dunaliella che ha avuto un incremento >10 $\mu$ V in entrambi gli occhi), e in adattamento alla luce (+17.8 $\mu$ V vs -3 $\mu$ V, p=0.01), mentre non sono stati osservati cambiamenti in acuità e campo visivo.

#### *Acido valproico orale*

Alla dose di 500 mg/die ha dimostrato di migliorare significativamente l'acuità visiva dopo un anno di terapia (1.3 vs 1.83 LogMar, p $\leq$  0.01) e l'ERG multifocale (p $\leq$ 0.01) vs nessun trattamento.

#### *Brimonidina 0.2% collirio (Alphagan; Allergan, Irvine, CA)*

Somministrato per 24/36 mesi non ha migliorato campo visivo, acuità visiva, e sensibilità al contrasto rispetto alle lacrime artificiali.

#### *Impianti intraoculari di fattore neurotrofico ciliare*

A basse (5 ng/die) o alte dosi (20 ng/die) e mantenuti per 12 o 24 mesi non modificavano significativamente BCVA e ampiezza dell'ERG. Ad alte dosi inducevano un significativo peggioramento del campo visivo valutato con il perimetro Humphrey (alte dosi -98.4  $\pm$  165.3 vs sham -14  $\pm$  101.5, p=0.001 in pazienti con retinopatia in stadio avanzato; rispettivamente -164.3  $\pm$  114.6 vs -67.1  $\pm$  104.2, p<0.001 in pazienti con retinopatia in stadio precoce).

#### *Nilvadipina orale*

La somministrazione di 4 mg/die di nilvadipina per 30-66 mesi induceva un rallentamento del deterioramento del campo visivo vs tocoferolo nicotinato 300 mg/die o xantofil palmitato 15 mg/die o nessun trattamento (coefficiente di regressione medio = -0.49  $\pm$  0.17 dB/anno vs -0.89  $\pm$  0.16 dB/anno, p=0.042).

#### *Ossigenoterapia iperbarica*

Ha mostrato di migliorare l'ERG nell'11% dei pazienti e di non modificarlo nel 89% vs il 62% dei pazienti del gruppo di controllo che mostravano un peggioramento e il 38% nessuna variazione (p<0.001). Rispetto al trattamento con vitamina A, rallentava il declino della funzione visiva, aumentava la percentuale di stabilizzazione del campo visivo, migliorava l'ampiezza dell'onda b all'ERG. Tuttavia, a causa dell'inappropriatezza dell'analisi statistica e della mediocrità del disegno dello studio (dose di vitamina A non specificata, dropout non descritti, strumentazione per eseguire l'ERG cambiata dopo 3 anni), le conclusioni degli autori non potevano essere considerate come definitive.

Sebbene tutti i trattamenti medici per la retinite pigmentosa appaiano sicuri, le evidenze emergenti dagli RCT sono limitate, in quanto i risultati non sono confrontabili mediante analisi statistiche quantitative. Il ridotto numero di studi, la loro eterogeneità, e gli scarsi risultati clinici influenzano negativamente la forza delle raccomandazioni per la gestione a lungo termine dei pazienti affetti dalla malattia.

**Parole chiave:** retinite pigmentosa; trattamento medico; revisione sistematica.

#### **Riferimento Bibliografico**

Sacchetti M, Mantelli F, Merlo D, Lambiase A. Systematic Review of Randomized Clinical Trials on Safety and Efficacy of Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Retinitis Pigmentosa. J Ophthalmol. 2015; 2015:737053. Epub 2015 Aug 3.

#### **Note**

\* *La perimetria è una metodica diagnostica che consente di valutare il campo visivo. Il perimetro di Goldmann è un perimetro manuale costituito da una calotta sferica bianca posizionata ad una determinata distanza davanti al paziente. Un esaminatore presenta al paziente una luce test di dimensioni e di intensità variabile. La luce può muoversi verso il centro dal perimetro (perimetria cinetica), o può rimanere in una determinata posizione (perimetria statica).*

*Il perimetro Humphrey è computerizzato.*

*L'acuità visiva è la capacità di distinguere due punti vicini come separati. Viene misurata mediante gli ottotipi, ossia lettere e/o simboli con grandezza progressivamente decrescente. L'unità di misura comunemente utilizzata negli studi clinici è il logMAR" ossia il logaritmo decimale del minimo angolo di risoluzione (la più piccola distanza angolare alla quale due linee vengono percepite come separate, espressa in minuti primi, cioè sessantesimi di grado). La BCVA è la massima acuità visiva che un occhio può raggiungere con lenti correttive.*

*L'ERG viene eseguito mediante l'applicazione di elettrodi corneali e cutanei che registrano il segnale elettrico proveniente dalla retina indotto da flash luminosi di diversa intensità e frequenza. Le risposte*

scotopiche espressione dell'attività del sistema dei bastoncelli sono valutate dopo un periodo di adattamento al buio; le risposte fotopiche, espressione dell'attività del sistema dei coni, sono registrate dopo un periodo di adattamento alla luce.

### **Immunogenicità e sicurezza del vaccino Gardasil in uomini di età compresa tra 27-45 anni: studio MAM (Mid Adult aged Men)**

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Il papillomavirus umano (HPV) infetta le cellule dell'epitelio squamoso sia nelle donne che negli uomini e attraverso la propria replicazione ne induce la proliferazione producendo delle forme vegetative, ovvero i condilomi e neoplasie a livello delle mucose genitali e orali. La prevalenza dell'infezione da virus HPV nella popolazione maschile e femminile nel corso della vita è diversa: nella donna la prevalenza del virus è alta nei primi anni dopo l'inizio dell'attività sessuale per poi ridursi, mentre nell'uomo rimane elevata con l'avanzare degli anni. La vaccinazione anti-HPV sembra rappresentare l'unica strategia utile per la prevenzione di infezioni HPV correlate nell'uomo. Il vaccino anti HPV-quadrivalente (6/11/13/18), Gardasil il nome commerciale, si è dimostrato efficace nel prevenire l'insorgenza di infezioni anogenitali persistenti e lesioni a livello dei genitali esterni negli uomini di età compresa tra 16-26 anni. Ad oggi, tuttavia, non è stata ancora valutata l'efficacia dello stesso anche negli uomini più adulti (età compresa tra 27-45 anni) che, peraltro, hanno un rischio maggiore di cancro HPV-correlato.

In tale contesto, è stato, dunque, valutato il potenziale beneficio della vaccinazione anti-HPV in soggetti di sesso maschile di età compresa tra 27-45 anni mediante uno studio clinico di fase II a singolo braccio.

Da ogni centro partecipante sono stati selezionati 75 soggetti di sesso maschile nell'ambito della coorte dello studio HIM. I criteri di eleggibilità dello studio HIM erano: età compresa tra 18 e 70 anni; nessuna diagnosi precedente di condilomi né lesioni ano-genitali; disponibilità a sottoporsi a dieci visite di follow-up biennali. I dati anagrafici e quelli relativi allo stile di vita sono stati raccolti mediante un questionario elettronico. I soggetti partecipanti allo studio HIM sono stati quindi selezionati per lo studio clinico di fase II MAM in oggetto se rispondevano ai seguenti criteri: età compresa tra 27-45 anni; nessuna storia di anafilassi da vaccino; rialzo termico inferiore a 38°C nelle due ore successive alla vaccinazione; nessuna vaccinazione a base di vaccini vivi nelle due settimane precedenti a quella anti-HPV; i soggetti non dovevano aver ricevuto alcun plasma-derivato nei tre mesi precedenti l'arruolamento; non dovevano essere immunocompromessi; disposti a rispettare 4 visite di follow-up da effettuarsi in un periodo pari a 7 mesi. Sono stati esclusi soggetti di sesso maschile già vaccinati contro l'HPV, che avevano una diagnosi precedente di cancro anogenitale o di HIV/AIDS, che erano immunocompromessi o che assumevano farmaci immunosoppressori. Su 107 soggetti partecipanti allo studio HIM, 150 sono stati arruolati nello studio in oggetto; di questi, 145 avevano disponibili i campioni sierici del titolo anticorpale HPV al giorno 1 e al 7° mese. Il vaccino anti HPV quadrivalente Gardasil, utilizzato per lo studio, è stato conservato alla temperatura compresa tra 2°-8° ed è stato somministrato il giorno 1, il 2° mese e il 6° mese mediante iniezione intramuscolare di volume pari a 0,5 mL a livello del deltoide o della coscia. Ogni soggetto è stato poi monitorato per 30 minuti dopo l'inoculazione. Alle visite di controllo effettuate il giorno 1 e il 7° mese sono stati raccolti i campioni sierici e conservati a -20° prima di inviarli all'azienda Pharmaceutical Product Development, Inc per valutare la risposta anticorpale. La risposta anticorpale è stata misurata con il metodo multiplex Luminex che consente di misurare contemporaneamente la quantità di anticorpi neutralizzanti HPV 6, 11, 16, e 18 in 50µL di siero. Ai soggetti partecipanti è stato, poi, chiesto di compilare una scheda vaccino per documentare eventuali reazioni avverse insorte nei 14 giorni successivi ad ognuna delle tre dosi somministrate. Inoltre, ogni partecipante è stato munito di termometro per misurare la propria temperatura corporea nei 5 giorni successivi ad ogni dose di vaccino. È stata calcolata la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) ed il relativo intervallo di confidenza al 95%; inoltre, è stata condotta un'analisi intent-to-treat (ITT) considerando tutti i

soggetti dello studio al momento dell'arruolamento a prescindere dal risultato del test HPV-DNA e dalla presenza di anticorpi. Inoltre, sono state confrontate le GMTs al 7° mese tra i soggetti sieronegativi e quelli sieropositivi e anche in base all'orientamento sessuale, circoncisione e positività per il virus herpes simplex-2 (HSV-2). Le GMTs sono state confrontate anche per fascia di età, indice di massa corporea (BMI), numero di partner sessuali nel corso della vita e abitudine al fumo. Sono state considerate due popolazioni, la ITT (costituita dai soggetti vaccinati contro l'HPV) e la popolazione per protocollo (PPI) composta dai soggetti HPV sieronegativi e negativi al test HPV-DNA. La popolazione PPI è risultata così costituita: 115 uomini per HPV 6, 136 per HPV 11, 111 per HPV 16 e 135 per HPV 18. L'età mediana dei partecipanti è risultata pari a 36 anni (intervallo: 27-45 anni); il 45,3% dei soggetti era di pelle bianca, il 43,3% di razza mista e il 44,7% era sposato. All'arruolamento una bassa percentuale di soggetti presentava livelli individuabili nel siero di anticorpi anti-HPV 6 (18,0%), anti-HPV 11 (6,0%), anti-HPV 16 (13,3%) o anti-HPV 18 (7,3%); pochi uomini sono risultati positivi al test HPV-DNA per i quattro sierotipi: 6,2% per HPV 6, 1,4% per HPV 11, 11,0% per HPV 16 e 0,0% per HPV 18. Il 100% dei partecipanti dopo la terza dose di vaccino hanno mostrato una sierconversione verso tutti i quattro tipi HPV. Nei soggetti risultati sieropositivi al giorno 1 i livelli anticorpali dopo la vaccinazione sono risultati 10 volte più elevati rispetto al periodo precedente. Dopo la vaccinazione, il titolo anticorpale al 7° mese per l'HPV 16 è risultato 45 volte più elevato rispetto allo stesso misurato il giorno 1. La risposta anticorpale per l'HPV-11 è risultata significativamente più elevata nei soggetti residenti in Messico rispetto a quelli americani sia nella popolazione ITT che in quella PPI. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative delle risposte anticorpali al 7° mese per i principali tipi HPV considerando l'età, l'orientamento sessuale, circoncisione, BMI, infezione da HSV-2, numero di partner sessuali o abitudine al fumo sia nella popolazione ITT che nella PPI. Le risposte anticorpali anti HPV sono risultate più elevate nei soggetti con livelli anticorpali identificabili rispetto a quelli risultati sieronegativi, con differenze che raggiungevano la significatività statistica per il tipo 6 e 11. Relativamente alle ADR, 63 soggetti (42%) hanno riportato in totale 107 eventi da vaccino, il 46,7% dei quali erano correlati al sito di iniezione, mentre il 53,3% erano sistemici. Tra le ADR di tipo sistemico quelle più frequentemente riportate sono state cefalea e congestione nasale di grado lieve-moderato.

I risultati di questo studio clinico di fase II hanno evidenziato che il vaccino quadrivalente anti HPV, Gardasil, ha un discreto profilo di tollerabilità e si caratterizza per un'elevata immunogenicità in soggetti adulti di sesso maschile. Ulteriori studi saranno utili per verificare la durata della risposta anticorpale e l'efficacia contro infezioni persistenti da HPV, soprattutto quelle a livello della cavità orale per le quali, ad oggi, non vi sono evidenze cliniche conclusive.

Tra i limiti dello studio figurano: la breve durata dell'osservazione che non ha consentito di verificare la durata della risposta vaccinale negli anni. Inoltre, lo studio si è limitato a verificare la risposta anticorpale quantitativamente e non qualitativamente. Infatti, non è stato possibile verificare l'avidità anticorpale o la risposta delle cellule B di memoria. Inoltre, vista l'esiguità campionaria e il breve periodo di follow-up non è stato possibile verificare l'efficacia del vaccino contro infezioni da HPV in particolari sedi anatomiche dove il virus determina l'insorgenza di lesioni neoplastiche.

**Parole chiave:** Papilloma virus umano, HPV, Vaccino, uomini di età matura.

**Conflitto di interesse:** A.R.G. dichiara di aver ricevuto un finanziamento per lo studio da parte di Merk e che egli stesso è un consulente dell'azienda. Per gli altri autori non vi è alcun conflitto da dichiarare.

**Riferimento bibliografico:** Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, Quiterio M, Lazcano-Ponce E. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)-The MAM Study. *Vaccine*. 2015 Sep 4. pii: S0264-410X(15)01212-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.072. [Epub ahead of print]

**Valutazione del profilo di sicurezza di albiglutide derivante dal programma di sviluppo clinico HARMONY: risultati di una meta-analisi***A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) sono una classe di farmaci ad uso iniettivo che agiscono, attraverso il *pathway* delle incretine fisiologiche, stimolando il rilascio di insulina ed inibendo il rilascio di glucagone. Secondo le agenzie regolatorie, come la *Food and Drug Administration* (FDA) e l'*European Medicines Agency* (EMA), occorre dimostrare che tutti i farmaci per il diabete, prima di essere impiegati nella normale pratica clinica, non inducano un incremento sostanziale del rischio cardiovascolare (CV). Albiglutide, è un nuovo analogo del GLP-1 a lunga durata d'azione somministrato settimanalmente. Il programma di sviluppo clinico previsto per questa molecola, chiamato programma HARMONY, è stato delineato al fine di validare l'eccesso di rischio CV correlato all'uso dello stesso. Il programma ha incluso pazienti affetti da diabete di tipo 2, tra cui quelli ad alto rischio CV.

La finalità della presente meta-analisi prospettica è quella di presentare i risultati relativi agli eventi cardiovascolari insorti durante il trattamento con albiglutide, placebo o comparator attivo nel programma di studi clinici HARMONY.

L'obiettivo primario di tale meta-analisi è stato quello di stabilire se albiglutide possa alterare il rischio di eventi CV in pazienti con diabete di tipo 2 rispetto a tutti i *comparators* (placebo, glimepiride, insulina glargine, insulina lispro, liraglutide, pioglitazone e sitagliptin). L'obiettivo secondario è stato quello di valutare tale rischio in relazione al placebo o ai *comparators* separatamente. Sono stati, pertanto, inclusi nella meta-analisi tutti quegli studi condotti su pazienti con diabete di tipo 2 che hanno ricevuto dosi ripetute di farmaco e che prevedevano un gruppo di controllo. I 9 studi presi in considerazione hanno arruolato pazienti a partire dal 2 giugno 2009. Tra questi, 8 sono gli studi clinici di fase 3 del programma HARMONY (5 studi di durata fino a 3 anni e 3 studi da 8 mesi a 1 anno) e 1 è lo studio di fase 2b della durata di 16 settimane, quest'ultimo incluso perché soddisfaceva i criteri di inclusione.

Nel programma HARMONY, gli eventi CV maggiori includevano l'infarto miocardico non fatale, l'ictus non fatale o il decesso per cause CV. L'obiettivo primario composito, pre-specificato nello studio, era la prima insorgenza di eventi CV maggiori o l'accesso ospedaliero per angina instabile. Gli obiettivi secondari erano eventi CV maggiori da soli, mortalità da tutte le cause, infarto del miocardio silente e ospedalizzazione per scompenso cardiaco, dolore toracico, altre forme di angina ed emorragia subdurale o extradurale. Sono stati, inoltre, valutati separatamente i componenti dell'obiettivo primario composito (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, morte per cause CV o ospedalizzazione per angina instabile).

Per l'analisi statistica si è tenuto conto che tutti i pazienti avessero ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. I pazienti sono stati analizzati sulla base del trattamento ricevuto (albiglutide, placebo o *comparator* attivo). L'ipotesi primaria era che albiglutide fosse peggiore degli altri confronti con un *Hazard Ratio* (HR) > 1,8 per l'insorgenza (primo episodio) di eventi CV maggiori o ospedalizzazione per angina instabile. L'ipotesi alternativa era che albiglutide non fosse peggiore dei gruppi di confronto combinati (HR ≤ 1,8). Nell'analisi secondaria è stata confrontata albiglutide vs placebo e albiglutide vs i confronti attivi. È stato, inoltre, utilizzato il modello proporzionale di Cox. La non inferiorità era raggiunta se l'HR dell'obiettivo primario era > 1,8.

Per tutti gli obiettivi CV, la data di fine studio era rappresentata dalla data dell'ultima visita, se il paziente non presentava alcun obiettivo pre-fissato nello studio, altrimenti dalla data di ritiro dallo studio o dal giorno del decesso per cause non CV. Per l'analisi di mortalità da tutte le cause, la data di fine studio era rappresentata dall'ultima data in cui era noto uno stato vitale del paziente. È stata, inoltre, condotta un'analisi di sensibilità basata solo sul periodo di trattamento in corso (periodo compreso tra la prima dose del farmaco e l'ultima dose più 57 giorni per tenere in conto dell'emivita di albiglutide).

Nella meta-analisi sono stati inclusi 9 studi clinici. Dei 5281 pazienti sottoposti a randomizzazione, 174 non hanno ricevuto il trattamento in studio, per cui 5107 sono stati i pazienti sottoposti effettivamente all'analisi. Le caratteristiche al basale erano simili in entrambi i gruppi, quello di albiglutide e quelli dei confronti. Il 19% (481) di 2524 pazienti del gruppo albiglutide e il 20% (509) di 2583 pazienti in tutti gli altri gruppi avevano un'età

superiore a 65 anni. I gruppi etnici a più alto rischio CV, come gli afro-americani e gli ispanici, erano ugualmente rappresentati in ciascun gruppo. Un numero ridotto di pazienti con scompenso cardiaco ha fatto parte sia del gruppo albiglutide (42, 2%) che del gruppo con tutti i confronti (44, 2%). Tuttavia, i pazienti con scompenso cardiaco, classificato in classe III o IV secondo la *New York Heart Association* (NYHA), sono stati esclusi dagli studi. L'uso di farmaci cardioprotettivi, come statine, antiaggreganti e beta-bloccanti, era simile in ciascun gruppo. Quasi tutti i pazienti sono stati randomizzati a ricevere il farmaco in studio (2574, 97% nel gruppo albiglutide e 2583, 96% nel gruppo di tutti i *comparators*). Inoltre, alla fine del periodo di studio, era noto lo stato vitale di 5010 (98%) pazienti. Se tale informazione non era reperita all'ultima visita prevista, la condizione di sopravvivenza era accertata, ove possibile, da documenti pubblici, dai familiari dei pazienti o dal medico curante. Molti pazienti di entrambi i gruppi hanno mantenuto il trattamento scelto alla randomizzazione durante tutto il follow-up (n=3582). Nel gruppo trattato con albiglutide, 1812 (70%) dei 2600 pazienti hanno completato lo studio con il trattamento attivo e 2140 (82%) l'intero *follow-up* (cioè raggiunta la fine dello studio, come specificato nel protocollo). Nel gruppo con tutti i *comparators*, 1761 (66%) dei 2681 pazienti hanno completato lo studio con il trattamento attivo e 2124 (79%) il *follow-up*.

In entrambi i gruppi, la causa più frequente di abbandono precoce dallo studio è stato il ritiro del consenso da parte del paziente (274, 11% dei 2600 pazienti nel gruppo albiglutide e 345, 13% di 2681 nel gruppo di confronto), mentre la causa principale di mancato completamento dello studio è stata la perdita al follow-up (163, 6% di 2600 vs 163, 6% di 2681).

L'*endpoint* primario di eventi CV maggiori o di accesso ospedaliero per angina instabile non è risultato statisticamente differente tra il gruppo albiglutide e i gruppi di tutti i *comparators* (HR 1,00, 95% IC: 0,68-1,49). Il *p value* di non inferiorità per il margine HR di 1,8 era a 3 anni di 0,0019 e per HR di 1,3 era di 0,10. I risultati dell'analisi di sensibilità per l'*endpoint* primario solo nel periodo di trattamento erano consistenti con l'analisi principale (HR 0,98, IC 95%: 0,63-1,53). Non è stata osservata alcuna differenza significativa quando albiglutide è stata confrontata separatamente con placebo e con tutti i confronti attivi. Nessuna differenza è stata, inoltre, osservata in termini di eventi CV maggiori da soli nel gruppo albiglutide vs il gruppo con tutti i *comparators* (HR 0,99, 95% IC: 0,65-1,49) o per qualsiasi altra condizione dell'*endpoint* primario composito. Analogamente, scarse differenze sono state osservate per tutti gli altri *endpoints* con albiglutide vs tutti i *comparators*, tra cui morte per cause non CV, accesso ospedaliero per scompenso cardiaco, infarto del miocardio silente, angina di altro tipo, dolore toracico o emorragia subdurale o extradurale e mortalità da tutte le cause (HR 0,95, 95% IC: 0,59-1,54). Albiglutide non ha determinato, peraltro, alcun aumento di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Si sono verificati 20 decessi tra i pazienti che ricevevano albiglutide e 19 tra tutti i *comparators*, di cui 15 per cause non CV nel primo gruppo e 13 nel secondo gruppo. Si sono, invece, verificati più episodi di fibrillazione atriale nel gruppo albiglutide (35, 1,4% di 2524, 8,6 eventi per 1000 persona-anno) rispetto al gruppo con tutti i confronti (16, 0,6% di 2583, 3,4 eventi per 1000 persona-anno). Altri eventi di natura CV si sono verificati in maniera analoga in ciascun gruppo.

I risultati di tale meta-analisi non hanno mostrato sostanziali problematiche di sicurezza cardiovascolare in associazione all'uso di albiglutide. Infatti, quando tale farmaco è stato confrontato con tutti gli altri farmaci antidiabete, non sono state osservate differenze significative in termini di eventi CV maggiori compositi o di accesso ospedaliero per angina instabile.

Sulla base di questi dati, albiglutide è stata approvata sia dall'FDA che dall'EMA. Tuttavia, l'FDA ha richiesto uno studio *post-marketing* poiché il limite superiore dell'IC 95% è risultato compreso tra 1,3 e 1,8. Dallo studio aggiuntivo, ancora in corso, ci si attende di osservare che tale valore sia inferiore a 1,3.

Un forte limite di questa meta-analisi è rappresentato dal numero elevato di pazienti persi al *follow-up* (> 6%). Ad ogni modo, tutti gli studi sulla sicurezza cardiovascolare dei vari agonisti del recettore del GLP-1, sono in parte ancora in corso. Pur non essendo ancora pubblicati i dati completi relativi allo studio ELIXA su lixisenatide, sembra che tale molecola sia non inferiore, seppur non superiore, al placebo in termini di sicurezza CV.

Come evidenziato da *Scheen AJ* nell'editoriale di accompagnamento, albiglutide è stato il primo agonista del recettore del GLP-1 ad essere sottoposto ad una valutazione del profilo CV in seguito alle disposizioni dell'FDA nel 2008, in base alle quali vi era la necessità di condurre meta-analisi di studi clinici di fase 2 e 3 per tutti i farmaci antidiabete al fine di verificare un non sostanziale incremento di rischio CV. Tuttavia, la meta-analisi descritta di *Fischer et al.* ha tenuto conto di studi clinici non finalizzati alla valutazione del profilo di sicurezza CV degli analoghi del GLP-1; inoltre, ha registrato un numero di eventi CV abbastanza basso (a causa di una popolazione a basso rischio e di un *follow-up* breve), per cui tali condizioni precludono qualsiasi considerazione conclusiva.

**Parole chiave:** farmaci antidiabete, albiglutide, diabete di tipo 2, profilo cardiovascolare, meta-analisi di studi clinici.

**Conflitto d'interesse:**

Alcuni autori hanno fornito consulenze o hanno avuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche. Tutti gli studi considerati in questa meta-analisi sono stati finanziati dalla GlaxoSmithKline.

**Riferimenti bibliografici:**

Fisher M, Petrie MC, Ambery PD, Donaldson J, McMurray JJ, Ye J. Cardiovascular safety of albiglutide in the Harmony programme: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(9):697-703.  
Scheen AJ. Cardiovascular safety of albiglutide and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(9):667-9.

**I prodotti naturali – amici o nemici?**

A cura della Dott.ssa Lara Testai

Recenti ricerche evidenziano un sempre maggiore interesse verso gli effetti benefici di una dieta ricca di prodotti vegetali (frutta e verdura) o d'integratori alimentari che li contengono, tanto che il loro consumo è aumentato esponenzialmente negli ultimi 5-10 anni. Ciò nonostante, rimangono alcune controversie sul loro effettivo ruolo nel migliorare lo stato di salute, infatti accanto agli effetti benefici ci sono ancora diverse problematiche riguardanti gli aspetti tossicologici, legati ad effetti avversi e/o interazioni con terapie farmacologiche convenzionali, che possono portare a variazioni dei parametri farmacocinetici.

Gli autori di questa review hanno esaminato le possibili interazioni tra farmaco e prodotto naturale con un potenziale impatto sull'efficacia e/o sulla tossicità dei farmaci convenzionali.

Il primo aspetto che è stato analizzato dagli autori, riguarda la capacità dei composti a struttura polifenolica di comportarsi in particolari condizioni (in presenza di metalli come rame, ferro) come pro-ossidanti, anziché come ben noto da anti-ossidanti. Particolare attenzione è data al fenomeno "the quercetin paradox" evidenziato in studi in vitro, dove il catecolo dell'anello B della quercetina può dare origine, in seguito a reazione enzimatica, alla quercetina-chinone, molto reattiva verso tutti i gruppi tiolici, incluso il glutatione. In caso di diminuita disponibilità di quest'ultimo, la quercetina-chinone può reagire con tioli di strutture proteiche causando citotossicità. In vitro si è evidenziato che la quercetina ha attività anti-ossidante principalmente a ridotte concentrazioni, mentre a più elevate concentrazioni può avere azione pro-ossidante. Questo porterebbe a concludere che in soggetti con un forte stress ossidativo, legato a condizioni patologiche, quercetina può essere convertita in massiccia quantità in questo metabolita ossidato e citotossico; tuttavia studi in vivo hanno evidenziato assenza di effetti carcinogenici e quindi, in generale, l'uso di quercetina è ritenuto sicuro. Altro aspetto analizzato dagli autori è la capacità dei prodotti di origine naturale, quotidianamente assunti con la dieta, di influenzare l'attività della glicoproteina P (pgP), influenzando l'effetto di vari farmaci, e in particolare migliorando l'efficacia della terapia antitumorale. La struttura planare tipica dei flavonoidi può intercalarsi molto bene tra gli amminoacidi idrofobici della pgP, non a caso molti flavonoidi sono stati documentati come inibitori del trasportatore intestinale. Oltre alla quercetina anche i derivati metossilati di crisina e apigenina, epigallocatechina gallato, resveratrolo e curcumina (pigmento giallo estratto dalla

Curcuma longa) sono stati dimostrati in grado di potenziare gli affetti antitumorali in diverse linee cellulari, riducendo la resistenza delle cellule tumorali verso la chemioterapia.

Al riguardo sono descritti anche composti di origine marina di potenziale uso in chemioterapia e altre piante medicinali, sebbene da un'analisi attenta emerge un quadro abbastanza complicato, analogamente a quanto discusso sulle proprietà anti/pro-ossidanti dei polifenoli, quando somministrati in co-terapia con farmaci aventi un stretto range terapeutico, gli inibitori della pgP possono esacerbarne la tossicità. Inoltre alcune piante medicinali, addirittura, sono capaci di aumentare l'espressione della pgP, aumentando il rischio di chemio-resistenza, un esempio è l'Harpagophytum procumbens o artiglio del diavolo.

Gli autori riportano anche le interazioni tra estratti vegetali e altri tipi di trasportatori, che possono influenzare l'assorbimento di farmaci, tra cui il polipeptide che trasporta gli anioni organici (OATP), il trasportatore dei cationi organici (OCT) e trasportatori del glucosio (SGLT1, GLUT-2).

Infine viene affrontato l'importante aspetto legato alla modulazione degli enzimi della famiglia del citocromo P450 (CYP), deputati al metabolismo degli xenobiotici. A tale proposito è descritta l'azione chemo-protettiva dei flavonoidi, per la ridotta formazione di metaboliti pro-carcinogeni mediante l'inibizione delle reazioni di fase I (CYP1A1 e CYP1B1). In altri casi i flavonoidi possono agire come substrati del CYP1A1 e CYP1B1 portando alla formazione di metaboliti capaci, a loro volta, di inibire la proliferazione delle cellule tumorali. Se questo possa avvenire anche in seguito all'introduzione di cibi ricchi in flavonoidi non è ancora stato dimostrato. Inoltre, vari composti naturali possono attivare gli enzimi responsabili di reazioni di fase II come la glutatione S-transferasi, (GST), la NAD(P)H: chinone ossido reductasi (NQO) e la UDP-glucuronil transferasi (UGT), influenzando il metabolismo di carcinogeni/metaboliti tossici. E' anche descritto il caso del tè verde e delle potenziali interazioni a livello del CYP3A4 con variazioni nei livelli ematici di calcio antagonisti (verapamil e diltiazem), midazolam e farmaci antitumorali. Altre interazioni a livelli di varie isoforme di CYP sono riportate da parte del resveratrolo, curcuminoidi, succo di pompelmo e vari estratti vegetali ottenuti da Harpagophytum procumbens, Matricaria recutita, Cimicifuga racemosa, Hypericum perforatum, Ginkgo biloba, e anche preparati di medicina tradizionale cinese.

Molti pazienti in terapia cronica associano integratori alimentari o seguono una dieta arricchita di vegetali senza prenderne in considerazione i possibili rischi, aggravati anche dal fatto che i medici spesso non sono consapevoli del rischio d'interazione. In generale si ritiene che i composti naturali debbano essere evitati durante trattamenti chemioterapici per le possibili variazioni di biodisponibilità; tuttavia, solo raramente, i pazienti e i medici fanno attenzione a evitare l'uso di bevande quali tè verde, succo di pompelmo e alimenti a base di soia.

Un altro aspetto che rende ancora più difficile qualsiasi previsione di interazione è la possibilità di avere una risposta bifasica da parte del prodotto naturale/cibo vegetale; è stato osservato che quando utilizzati per brevi trattamenti vari prodotti naturali possono portare ad un aumento nella biodisponibilità dei farmaci somministrati, ma nei trattamenti prolungati possono indurre un aumento nel loro metabolismo, diminuendo quindi gli effetti farmacologici.

Gli autori concludono che la co-somministrazione di prodotti naturali con farmaci convenzionali può modificare la biodisponibilità e il metabolismo di questi ultimi, portando a perdita di efficacia terapeutica o addirittura ad aumento del rischio di tossicità.

#### **Commento del curatore**

*L'articolo indica l'efficacia di vari composti naturali e di alcune piante medicinali evidenziando però soprattutto le interazioni farmacologiche. La strutturazione e la completezza dei riferimenti bibliografici utilizzati non sono però del tutto convincenti.*

#### **Referenza bibliografica:**

Margina, D., Ilie, M., Gradinaru, D., Androutsopoulos, V.P., Kouretas, D., Tsatsakis, A.M., 2015. Natural products-friends or foes? Toxicology letters. 236, 154-167.

**Parole chiave:** dieta, integratori, interazioni farmaci-alimenti, interazioni farmaci-composti naturali, effetti benefici/ avversi.

**- Dispositivi Medici in Evidenza -****Studio prospettico multicentrico su un nuovo stent carotideo rivestito da una maglia a rete - The CGuard CARENET Trial (Carotid Embolic Protection Using MicroNet)***A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron*

La procedura di posizionamento dello *stent* aortico carotideo (CAS) sembra essere associata a un rischio elevato di embolizzazione cerebrale e conseguente insorgenza di ictus, sia durante l'intervento che nel periodo post-dimissione del paziente. Il *CGuard Embolic Protection Stent* (InspireMD Inc., Boston, Maryland) è un nuovo sistema di protezione embolica costituito da uno stent in nitinol ricoperto da una maglia in polietilene tereftalato che ha lo scopo di intrappolare ed eliminare le formazioni trombotiche e i detriti ateromatosi distaccatisi dalla lesione target durante l'intervento, così da prevenire eventi embolici acuti e tardivi. La maglia MicroNet è montata su un sistema di rilascio auto-espandibile e compatibile con il catetere 6-F (2.0 mm); quando lo *stent* risulta essere completamente espanso il diametro dei pori della maglia varia in un *range* di 150-180  $\mu\text{m}$ , dimensioni che permettono di prevenire l'embolizzazione cerebrale mantenendo un flusso sanguigno costante lungo l'arteria carotidea esterna nel caso di biforcazione dello *stent*. Il sistema CGuard è disponibile in dimensioni diverse, comprese nell'intervallo di 6-10 mm di diametro e di 20-60 mm di lunghezza.

Questo *stent* con dispositivo di protezione embolica, volto a ridurre il rischio di embolizzazione cerebrale precoce e tardiva, è stato valutato nel *trial* CARENET (*Carotid Embolic Protection Using MicroNet*) in una popolazione sequenziale di pazienti con stenosi carotidea, primo studio multicentrico condotto a seguito dell'apposizione del marchio CE sul sistema stesso, autorizzata a marzo 2014.

Scopo di questo studio clinico è stato valutare la possibile applicazione del sistema CGuard nel trattamento di lesioni carotidee in pazienti candidati ad impianto di stent aortico carotideo nella reale pratica clinica.

Si tratta di uno studio prospettico multicentrico a singolo braccio, nel quale sono stati arruolati in maniera sequenziale 30 pazienti eleggibili (età media  $71,6 \pm 7,6$  anni, 63% di sesso femminile) in 4 centri ospedalieri localizzati in Germania e Polonia. I principali criteri di inclusione comprendevano: età > 18 anni, firma del consenso informato, presenza di nuove lesioni target aterosclerotiche. I criteri di esclusione dallo studio prevedevano insufficienza renale di stadio III, insorgenza di stroke acuto nell'arco di 30 giorni e di infarto miocardico nelle 72 ore, fibrillazione atriale, qualsiasi tipo di stenosi carotidea responsabile di ictus, occlusione totale dell'arteria carotidea, calcificazione circolatoria severa della lesione target, lesione di lunghezza superiore a 30 mm.

L'*endpoint* primario dello studio era valutare da una parte la percentuale di successo della procedura con il sistema CGuard, dall'altra il numero e il volume delle nuove lesioni in sede ipsilaterale, rilevati mediante risonanza magnetica di diffusione (DW-MRI) a 48 ore e a 30 giorni dall'intervento. L'*endpoint* secondario prevedeva la registrazione degli eventi avversi maggiori di tipo cardiaco e cerebrovascolare (MACCE), ovvero morte, ictus, infarto del miocardio, durante e dopo il ricovero, e qualsiasi complicazione relativa alla procedura.

Tutti i soggetti arruolati nello studio sono stati sottoposti a impianto di CGuard, impiegando un dispositivo di protezione embolica, come raccomandato dalla procedura: 29 pazienti sono stati trattati con un sistema di protezione a filtro distale (Emboshield [Abbott Vascular, Temecula, California] in 8 pazienti; EPI filter wire [Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts] in 11 pazienti; Spider FX [eV3, Plymouth, Minnesota] in 10 pazienti); un paziente è stato trattato con un sistema di protezione a palloncino prossimale (MoMa [Medtronic, Minneapolis, Minnesota]). La pre-dilatazione è stata eseguita nel 70,9% dei casi, la post-dilatazione nel 77,4%.

Il successo dell'intervento veniva raggiunto nel 100% dei casi, senza alcuna complicanza procedurale. Il follow-up clinico a 30 giorni condotto su tutta la coorte di pazienti ha dimostrato un grado di MACCE pari allo 0%. A 48 ore dall'impianto dello *stent*, l'analisi DW-MRI ha evidenziato una nuova lesione ischemica in sede ipsilaterale nel 37% dei pazienti, con un

totale di 83 lesioni, di cui il volume medio è risultato pari a  $0,039 \pm 0,08$  cm<sup>3</sup>; il 22,2% dei pazienti ha riportato una nuova lesione controlaterale, per un totale di 34 lesioni, con un volume medio pari a  $0,03 \pm 0,08$  cm<sup>3</sup>; nel 46,2% dei pazienti è stata rilevata una nuova lesione bilaterale, con un volume medio pari a  $0,05 \pm 0,09$  cm<sup>3</sup>. Le immagini pesate in diffusione a 30 giorni hanno individuato una sola lesione ipsilaterale (4,0%;  $0,113$  cm<sup>3</sup>) senza alcuna lesione in sede controlaterale. Riassumendo, il presente studio ha dimostrato come a) la percentuale di successo relativa all'impianto del sistema CGuard è stata pari al 100%, senza alcuna compromissione del flusso sanguigno nell'arteria carotide esterna; b) le nuove lesioni in sede ipsilaterale riscontrate a 48 ore dalla procedura mediante DW-MRI nel 37% della coorte di pazienti sono risultate di grado minore, mentre per la maggior parte dei pazienti (63%) non ha riscontrato alcuna nuova lesione ischemica acuta associata alla procedura; c) la percentuale di MACCE a 30 giorni è stata pari a zero sia nei pazienti sintomatici che asintomatici sottoposti a impianto di CAS con lo *stent* carotideo ricoperto dalla maglia MicroNet.

In conclusione, questo primo studio multicentrico condotto con il CGuard suggerisce come l'impiego di tale sistema in pazienti sottoposti a impianto di CAS possa essere effettivamente applicabile nella reale pratica clinica. Questa tipologia di *stent* è risultata, da lato, compatibile con tutti i sistemi di protezione embolica usati nella popolazione in studio, dall'altro, essere associata ad un ridotto rischio di embolizzazione cerebrale durante la procedura di CAS così come nel periodo post-dimissione del paziente, evidenziando tramite DW-MRI non solo una bassa incidenza di lesioni cerebrali ma anche dimensioni limitate di tali lesioni, qualora presenti. Entrambe queste considerazioni potrebbero tradursi in un maggiore impiego di CAS quale alternativa all'endoarterectomia carotidea.

**Conflitto d'interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** *stent* aortico carotideo, embolia, dispositivo di protezione embolica.

#### Riferimenti bibliografici

Schofer J et al. A Prospective, Multicenter Study of a Novel Mesh-Covered Carotid Stent: The CGuard CARENET Trial (Carotid Embolic Protection Using MicroNet). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8: 1229-34.

### Valutazione degli outcome in pazienti ricoverati nel Regno Unito con batteriemie e fungemie causate da dispositivi e procedure mediche

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

I casi di mortalità a causa di infezioni nel Regno Unito sono stimati essere circa 37.000 all'anno, con una spesa annuale per il Servizio Sanitario Nazionale (NHS) di 2,5 miliardi. Una parte di queste infezioni sono causate dall'utilizzo di dispositivi medici. Nel Regno Unito, dall'introduzione della sorveglianza obbligatoria di *Staphylococcus aureus* meticillino resistente (MRSA) nel 2001, l'attenzione si è focalizzata sul ridurre le infezioni associate all'utilizzo di cateteri intravascolari e al sito chirurgico pulito piuttosto che infezioni in altri siti. Mancano comunque dati riguardanti gli *outcome* su pazienti con episodi di infezioni batteriche o fungine causate da dispositivi medici.

Questo studio è stato diretto a definire l'associazione tra la probabilità di morte e gli episodi di infezioni batteriche o fungine causate da dispositivi medici e procedure mediche.

Lo studio è stato condotto presso il *Royal London Hospital (RLH)*, *Barts Health NHS Trust*; sono stati valutati in maniera prospettica pazienti con batteriemie e fungemie dal Dicembre 2012 al Novembre 2013. Una batteriemia o fungemia significativa è stata definita come una coltura ematica isolata. Le infezioni acquisite in comunità o in ospedale sono state definite in base ad una emocoltura positiva ottenuta almeno 48 h prima o dopo il ricovero, rispettivamente. Le infezioni associate all'assistenza sanitaria (HCAI) sono state definite come un'infezione in un paziente ricoverato per più di 48 h negli ultimi 90 giorni o nei 30 giorni precedenti la batteriemia, che ha frequentato una residenza per anziani o l'ospedale per sottoporsi ad

emodialisi o terapia intravenosa. Le infezioni associate ad un catetere venoso centrale (CVC) sono state definite sulla base di segni di infezione (eritema, indurimento e pus) nel sito di uscita del CVC oppure grazie all'isolamento dello stesso organismo dal sangue o dalla linea infusione. Infezioni associate a cateteri delle vie urinarie (UTI) sono state definite come infezioni in pazienti con cateteri uretrali o sovrapubici, oppure in pazienti con autocateterismo non continuo in presenza di sintomi o segni compatibili con un'infezione UTI. Casi di batteriemia o fungemia con una fonte sconosciuta sono stati classificati come indefiniti. Episodi successivi di batteriemia sono stati definiti come il ripresentarsi di un'infezione con lo stesso organismo dopo più di 28 giorni rispetto al primo episodio oppure un'infezione con un organismo differente nell'arco dei 28 giorni.

L'outcome principale è stata la valutazione del numero di decessi a 7 e 30 giorni, assumendo che i pazienti dimessi prima dei 7 o 30 giorni siano sopravvissuti ai 30 giorni considerati.

Dal Dicembre 2012 al Novembre 2013, sono stati registrati 594 episodi significativi di batteriemia o fungemia in 500 pazienti; i dispositivi medici o le procedure mediche hanno causato 211 (35,5%; 95% CI: 31,7-39,5) episodi in 167 (33,4%) pazienti. Ventisei pazienti (5,2%) hanno avuto episodi multipli di infezioni batteriche o fungine.

La maggior parte delle infezioni registrate nei pazienti di sesso maschile erano sia infezioni acquisite in ospedale sia associate all'assistenza sanitaria. I pazienti sottoposti ad un trapianto non renale, pazienti sottoposti a interventi chirurgici e pazienti pediatrici hanno mostrato una maggior proporzione di infezioni batteriche correlate al dispositivo o alle procedure mediche rispetto ad altre procedure. I dispositivi medici e procedure più frequentemente associate a infezioni batteriche e fungine sono risultati i dispositivi intravascolari e i cateteri urinari. I dispositivi intravascolari hanno causato 88 (14,8%) episodi infettivi, mentre i cateteri urinari 59 (9,9%).

Per i 500 pazienti studiati, la mortalità a 7 giorni, tra i ricoverati e a 30 giorni è stata rispettivamente di 13/500 (2,6%; CI: 1,4-4,4), 23/500 (4,6%; 3,0-6,8) e 26/500 (5,2%; 3,4-7,5). Di questi 500 pazienti con infezioni batteriche o fungine, 167 rientravano nel gruppo dispositivi medici e procedure mediche, mentre 333 no; per questi 167, la mortalità a 7 giorni era 7 (4,2%; 1,7-8,4), la mortalità tra i pazienti ricoverati 8 (4,7%; 2,1-9,2) e la mortalità a 30 giorni 12 (7,2%; 3,8-12,2), valori simili a quelli riscontrati nel gruppo senza dispositivi medici e procedure mediche [7 (2,0%; 0,8-4,1), 15 (4,3%; 2,4-7,0), e 16 (4,6%; 2,7-7,4)].

Dopo l'adattamento per le diverse variabili nel gruppo dispositivi medici e procedure, l'odds ratio per la mortalità a 7 giorni, per i ricoverati e a 30 giorni per l'associazione tra gli outcome e gli episodi di batteriemie e fungemie è risultata non significativa.

I 5 organismi più frequentemente isolati sono stati *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e batteri delle specie *Candida*. Non è stata registrata mortalità associata a *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *Candida*; le infezioni da *E.coli* non sono risultate essere, per lo più, associate a cateteri UTI [21/47 (44,7%)].

Nei pazienti con batteriemia, causata dai dispositivi medici o procedure mediche, la mortalità a 30 giorni associata ad *E. coli* è risultata più alta rispetto alle infezioni con *S. aureus* con un trend verso la significatività statistica [6/47 (12,8%; 4,8, 25,7) vs 0/24 (P=0,067)].

Sulla base degli outcome clinici, gli autori sottolineano come l'attenzione debba essere diretta a prevenire le infezioni causate dai cateteri urinari e le batteriemie da *E. coli* associate a tutti i dispositivi e procedure mediche.

**Parole chiave:** batteriemia, dispositivi medici, outcome.

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

**Riferimento bibliografico:**

Melzer M et al., Outcomes in consecutive hospitalized UK patients with bacteraemia or fungaemia caused by medical devices and procedures. *J Hosp Infect.* 2015; 91: 146-52.

## 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](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.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

---

### Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

### Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it).

## DISCLAIMER – 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](http://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](mailto: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](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

## RICEZIONE NEWSLETTER

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

---

---