



Newsletter numero 279 del 01.07.2020

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

- Analisi prospettica sull'utilizzo di erenumab nella emicrania cronica refrattaria
- 30 anni di farmaci antiepilettici di seconda generazione. Impatto e prospettive future
- Obesità, sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: una nuova strada per gli agonisti dei recettori del GLP-1
- Efficacia clinica dei beta-bloccanti in pazienti con o senza pregresso infarto del miocardio: risultati di uno studio di coorte retrospettivo
- Inibitori del checkpoint immunitario e reazioni avverse immuno-correlate: dati dal database italiano di farmacovigilanza

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Gli stent polimerici o non polimerici in pazienti ad alto rischio di sanguinamento
- Generazione di prove comparative su nuovi farmaci e dispositivi medici dopo la loro approvazione
- Generazione di prove comparative su nuovi farmaci e dispositivi medici, prima della loro approvazione
- Impianto cocleare nell'adulto

Analisi prospettica sull'utilizzo di erenumab nella emicrania cronica refrattaria*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

L'emicrania cronica colpisce circa il 2% della popolazione mondiale con un'incidenza annuale tra le persone con emicrania episodica del 2,5%. La combinazione di mal di testa frequenti ed altre comorbidità quali quelle psichiatriche, legate al sonno e al dolore, insieme alla frequente associazione con il mal di testa da abuso di farmaci, contribuisce all'alto grado di carico socioeconomico tipico di questa condizione. La strategia chiave per ridurre i sintomi della emicrania cronica include trattamenti preventivi, tuttavia una significativa minoranza di pazienti non riesce a rispondere o tollerare numerosi trattamenti preventivi.

L'emicrania cronica refrattaria è ancora una definizione dibattuta, ma si riferisce essenzialmente al gruppo di pazienti con emicrania cronica difficili da trattare, che non rispondono e/o tollerano almeno due o tre classi di farmaci tra quelli considerati efficaci nella prevenzione dell'emicrania. Un recente consenso dell'European Headache Federation (EHF) ha proposto una distinzione dei pazienti con emicrania di difficile trattamento in pazienti con emicrania resistente, per coloro che non rispondono o tollerano tre classi di farmaci considerate efficaci nell'emicrania; e pazienti con emicrania refrattaria, per coloro che non rispondono a tutte le classi di farmaci con evidenze accertate nell'emicrania. Questo gruppo di pazienti soffre di gravi disturbi della qualità della vita e utilizza maggiormente le risorse sanitarie. Per questi pazienti rimane un grande "medical need" di nuovi trattamenti preventivi efficaci e tollerati.

Gli anticorpi monoclonali bersaglianti il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) o il suo recettore sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per la prevenzione dei sintomi dell'emicrania episodica e cronica negli adulti. Tuttavia, ci sono pochi dati sull'efficacia di questi farmaci nella pratica clinica comune, specialmente nel gruppo con emicrania cronica refrattaria.

Nel settembre 2018 erenumab (Aimovig™), un anticorpo monoclonale contro il recettore CGRP, è stato reso disponibile gratuitamente nel Regno Unito per la prevenzione della emicrania cronica in pazienti che hanno fallito almeno tre trattamenti preventivi, nell'ambito di un accordo tra Novartis e il National Health System (NHS). L'accordo consentiva il trattamento dei pazienti con emicrania cronica con erenumab fino a quando il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) pubblicasse il risultato della loro valutazione indipendente. Nel settembre 2019, il NICE ha deciso di non raccomandare l'uso di erenumab nel sistema sanitario nazionale e da allora non è stato consentito il trattamento di nuovi pazienti secondo questo schema. I pazienti che avevano già iniziato il trattamento potevano continuare gratuitamente per altri 3 anni in base all'accordo.

Studi clinici hanno dimostrato la sicurezza e la superiorità clinica di erenumab rispetto al placebo nel trattamento dell'emicrania cronica. Lo scopo di questa analisi era di valutare l'efficacia e la tollerabilità di erenumab anche nella pratica clinica al di fuori di studi randomizzati e controllati.

Questa valutazione clinica prospettica per valutare l'efficacia, sicurezza e tollerabilità di erenumab in adulti con emicrania cronica refrattario faceva parte di una valutazione condotta presso il Guy's e St Thomas NHS Foundation Trust (Londra, Regno Unito). I pazienti sono stati inclusi nell'audit tra ottobre 2018 e settembre 2019.

I partecipanti inclusi presentavano i criteri della diagnosi dell'emicrania cronica secondo la International Headache Society (IHS) ed avevano fallito almeno tre trattamenti preventivi.

I trattamenti precedenti includevano le seguenti classi di farmaci: beta-bloccanti (propranololo, atenololo), tricyclici (amitriptilina e nortriptilina), anticonvulsivanti (topiramato, gabapentin, pregabalin e sodio valproato), bloccante dei recettori dell'angiotensina II (candesartan), tossina botulinica tipo A (BoNT/A), blocchi del nervo grande occipitale bilaterale (GONB), bloccanti dei canali del calcio (flunarizina), antagonisti della serotonina (pizotifene), inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina (SNRI) ovvero venlafaxina e duloxetine, altri antidepressivi (mirtazapina) e terapie di neuromodulazione non invasive (singolo impulso transcranico con stimolazione magnetica). Il fallimento del trattamento è stato definito come l'interruzione del trattamento a causa di effetti collaterali inaccettabili e/o assenza di una

riduzione della frequenza del mal di testa, della sua durata o gravità dopo la somministrazione di un farmaco preventivo per almeno 12 settimane. I pazienti con mal di testa da abuso di farmaci sono stati inclusi nelle analisi. I pazienti potevano continuare l'utilizzo per via orale di altri farmaci preventivi durante il trattamento con erenumab.

I pazienti sono stati trattati con erenumab per un totale di sei mesi prima stabilirne l'efficacia. Tutti i pazienti hanno ricevuto almeno tre iniezioni di erenumab da 70 mg eseguite mensilmente, con la possibilità di aumentare la dose a 140 mg per ulteriori tre mesi se non era raggiunto un miglioramento significativo.

Ai pazienti è stato mostrato come utilizzare l'autoiniettore per somministrare il farmaco con iniezione sottocutanea sotto supervisione di infermieri specializzati. La pressione sanguigna e la frequenza cardiaca sono state misurate al basale e nel corso di ogni visita per i primi tre mesi. Successivamente i pazienti hanno proseguito con controlli autonomi di questi parametri.

Per valutare l'efficacia del trattamento i pazienti hanno compilato un diario specifico per l'emicrania che valutava l'impatto del mal di testa (scala Headache Impact Test-6, HIT-6). I principali parametri di efficacia sono stati il cambiamento rispetto al basale nel numero di giorni medi mensili con emicrania (MMD, mean monthly migraine days) al terzo e sesto mese. Tra i parametri secondari di efficacia sono stati inclusi i cambiamenti rispetto al basale del numero medio di giorni con mal di testa per mese (MHD, mean monthly headache days), cambiamenti nella media mensile di giorni senza mal di testa, considerando responder i pazienti che hanno riferito rispettivamente una riduzione media del 30%, 50%, e 75% nei valori di MMD.

Tutti i risultati del trattamento pre e post-erenumab sono stati misurati su una scala continua. È stato utilizzato l'ANOVA per misure ripetute per confrontare la variazione dei valori nel tempo ed il t-test per confrontare i valori analizzati nel corso del trattamento rispetto ai dati al basale. I dati sono stati riportati come media (\pm errore standard), se non indicato diversamente.

Un totale di 164 pazienti ha ricevuto almeno un'iniezione di erenumab alla dose di 70 mg durante il periodo di valutazione. Sono stati ottenuti i diari con le valutazioni del mal di testa e la scala HIT-6 per tutti i mesi da 162 pazienti (135 femmine; età media 46 anni, deviazione standard (SD) \pm 14 anni] che sono stati inclusi nelle analisi. Al momento dell'analisi, 100 pazienti avevano ricevuto almeno tre iniezioni di erenumab e 73 pazienti sei iniezioni. Tutti i pazienti erano refrattari dal punto di vista medico con un numero medio di trattamenti preventivi falliti di $8,4 \pm 3,6$. Tutti i pazienti avevano fallito il trattamento con blocchi nervosi occipitali. Il 91,4% dei pazienti non aveva risposto a trattamento con BoNT/A. Il 41% dei pazienti aveva riferito mal di testa quotidiani alla baseline, senza giorni senza mal di testa. La stragrande maggioranza dei pazienti (95,7%) erano stati classificati come pazienti gravi al basale (punteggio HIT-6: 60–78).

Complessivamente, durante l'intero periodo di osservazione di 6 mesi, i giorni di MMD e MHD erano significativamente ridotti rispetto al basale (MMD: $F = 3,7$, $P = 0,003$; MHD: $F = 3,5$, $P = 0,005$) come anche il numero di giorni di assunzione di trattamenti aggiuntivi ($F = 4,5$, $P = 0,002$). Inoltre, il punteggio HIT-6 era significativamente ridotto in tutto il periodo di osservazione ($F = 3,8$, $P = 0,007$).

Rispetto al basale, la riduzione media di MMD al mese 3 è stata di 6,0 giorni (da $19,7 \pm 0,7$ a $13,7 \pm 1,0$; $P = 0,002$) ed al mese 6 di 7,5 giorni (da $19,7 \pm 0,7$ a $12,2 \pm 1,5$, $P < 0,001$). La riduzione media di MHD era 6,3 giorni al terzo mese (da $23,4 \pm 0,6$ a $17,1 \pm 1,0$; $P < 0,001$) e di 6,8 giorni al sesto mese (da $23,4 \pm 0,6$ a $16,6 \pm 1,6$, $P < 0,001$). Il trattamento con erenumab ha aumentato il numero di giorni senza mal di testa di $4,2 \pm 1,0$ giorni al mese 3 ($P < 0,001$) e di $3,0 \pm 1,4$ giorni al mese 6 ($P = 0,007$).

Al terzo mese, il 49%, 35% e 13% dei 100 pazienti aveva ottenuto una riduzione del MMD di almeno il 30%, 50% e 75%, rispettivamente. Al sesto mese, il 60%, 38% e 22% dei 73 pazienti aveva ottenuto una riduzione di almeno il 30%, 50% e 75% nella scala MMD, rispettivamente. Nessun paziente ha smesso completamente di avere emicrania o mal di testa durante il trattamento.

Al sesto mese, il 60% dei pazienti ($N = 44/73$) aveva raggiunto una riduzione di almeno il 30% di MMD medi e quindi ha continuato il trattamento. Al contrario, il 40% dei pazienti ($N = 29$) ha sospeso il trattamento per mancanza di raggiungimento della soglia di risposta.

Al sesto mese, erenumab alla dose di 140 mg aveva ridotto significativamente la MMD media (- 3,6 vs - 9,8; $P < 0,001$) e la MHD media (- 4,1 vs - 9,2; $P = 0,003$), rispetto ai dati raccolti al terzo mese dopo iniezioni trimestrali di erenumab a 70 mg.

Il passaggio a 140 mg non ha avuto alcun effetto aggiuntivo sui giorni senza mal di testa (+2,2 vs +5,5; $P = 0,095$), sul numero dei giorni con assunzione di trattamenti aggiuntivi (- 3,8 vs - 4,9; $P = 0,25$) o sui punteggi HIT-6 (-2,8 vs -3,9; $P = 0,47$).

Tuttavia, dei 27 pazienti che non hanno ottenuto una riduzione del 30% della MMD media dopo tre iniezioni mensili con erenumab 70 mg, cinque pazienti (19%) hanno ottenuto una riduzione di almeno il 30% nella MMD media a mese 6, dopo aver aumentato la dose a 140 mg per tre mesi consecutivi e quindi continuato ulteriore trattamento.

Non sono state riscontrate differenze significative nel numero di MMD e MHD tra i pazienti con e senza mal di testa da abuso di farmaci. La percentuale di pazienti con mal di testa da abuso di farmaci è stata ridotta dal 54% al basale al 20% dopo 3 trattamenti e al 25% dopo 6 trattamenti.

Rispetto ai valori basali, la riduzione media della scala HIT-6 era di 7,7 punti al terzo mese (da $67,6 \pm 0,4$ a $59,9 \pm 0,9$; $P < 0,001$) e di 7,5 punti al sesto mese ($60,1 \pm 1,3$; $P = 0,01$). La percentuale di pazienti con disabilità grave correlata al mal di testa è stata ridotta dal 96% al basale, al 68% dopo tre trattamenti e al 59% dopo sei trattamenti.

Il 48% ($N = 77/162$) dei pazienti ha riportato almeno un effetto collaterale dopo l'iniezione. I più frequenti eventi avversi sono stati la comparsa di costipazione in 32 pazienti (42%) e sintomi simil-influenzali in 25 pazienti (32%). Hanno riportato almeno un evento avverso il 22% di pazienti ($N = 22/100$) al terzo mese 3 ed il 15% ($N = 11$) al sesto mese.

Il 12% dei pazienti ($N = 19$) ha interrotto erenumab a causa di gravi eventi avversi, 8 durante i mesi 1-3 e 9 durante i mesi 4-6. Le ragioni per l'interruzione sono state: costipazione grave in nove pazienti, mal di testa grave e peggioramento dopo ogni iniezione in cinque pazienti, grave sintomi simil-influenzali in due pazienti, prurito al corpo intero in un paziente, grave deterioramento dell'umore in un paziente e ipertensione di nuova insorgenza in un paziente.

Tranne un paziente con un fenomeno grave di ipertensione risolto con la sospensione del trattamento, gli altri pazienti non hanno dimostrato alterazioni patologiche della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca durante i primi sei mesi di trattamento.

Questo studio conferma l'efficacia e la sicurezza di erenumab in una coorte di pazienti con emicrania cronica resistente ad altri trattamenti.

La principale limitazione di questo studio è la mancanza di randomizzazione.

Tuttavia, è improbabile che il miglioramento dei sintomi possa essere spiegato dal solo placebo in pazienti con forme di emicrania refrattarie.

Tra i punti di forza di questo studio vanno sottolineati il gran numero di pazienti con una forma refrattaria di emicrania, che riflette la tipologia di pazienti più complessa e difficile da trattare, e il fatto che la coorte di pazienti comprendesse soggetti non sottoposti a rigidi criteri di inclusione ed esclusione.

Erenumab ed altri farmaci agenti sul recettore CGRP potrebbero diventare delle valide terapie da considerare in pazienti con forme di emicrania cronica resistenti e refrattarie. Di contro il loro prezzo elevato ne limita l'utilizzo in pazienti meno complicati dove potrebbero trovare una maggiore diffusione qualora studi clinici ne supportassero l'utilizzo.

Parole chiave:

Erenumab, Emicrania Cronica, Emicrania Refrattaria, Anticorpo Monoclonale.

Conflitto di interessi:

Gli altri autori con potenziali conflitti d'interessi li hanno riportati nella sezione apposita dell'articolo pubblicato.

Riferimenti bibliografici:

Giorgio Lambru, Bethany Hill, Madeleine Murphy, Ivona Tylova and Anna P. Andreou.

A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine.

The Journal of Headache and Pain (2020) 21:61 <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01127-0>

30 anni di farmaci antiepilettici di seconda generazione. Impatto e prospettive future

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

I farmaci antiepilettici introdotti dal 1989 sono definiti di "seconda generazione". In 30 anni, 18 molecole appartenenti a questa classe sono state introdotte nell'armamentario terapeutico, incrementando le opzioni di trattamento sia per i pazienti che per i prescrittori. Ogni farmaco antiepilettico ha permesso di avere più probabilità di adattare la scelta terapeutica alle caratteristiche del paziente. Lo sviluppo mirava a colmare le carenze date dagli antiepilettici di "prima generazione" quali barbiturici, benzodiazepine, carbamazepina, fenitoina e acido valproico. Questi ultimi, talvolta, sono inefficaci nel controllo delle crisi convulsive, sebbene essi possano indurre molti effetti avversi.

A 30 anni dal loro ingresso in terapia, è possibile valutare gli effetti di questi farmaci, compresi i rispettivi outcomes clinici. In questa review è stato valutato l'effetto complessivo dei farmaci antiepilettici di seconda generazione sulla gestione della malattia epilettica e la misura in cui questi farmaci hanno superato le carenze dei "vecchi" antiepilettici di prima generazione. Per prima cosa, sono discussi tre aspetti chiave: proprietà farmacocinetiche e profili di interazione farmacologica, efficacia ed effetti avversi. In secondo luogo, è valutato l'utilizzo in politerapia per migliorare la pratica quotidiana, ed infine è fornita una panoramica sulle prospettive future nello sviluppo di trattamenti innovativi.

Per quanto riguarda gli aspetti farmacocinetici e di interazione con altri farmaci, gli anticonvulsivanti di "prima generazione" hanno caratteristiche non ottimali, necessitando di un dosaggio estremamente personalizzato sulla base di valutazioni cliniche in associazione al monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche a causa della grande variabilità farmacocinetica. Alcuni esempi di ciò sono rappresentati da fenitoina e da carbamazepina, per i quali gli aggiustamenti di dose sono complicati da una farmacocinetica non lineare. Inoltre, va considerato il fatto che questi farmaci possono influenzare significativamente molte vie enzimatiche, inibendole (acido valproico) o inducendole (fenitoina, fenobarbital). Rispetto agli antiepilettici di "prima generazione", la letteratura scientifica considera i farmaci di "seconda generazione" caratterizzati da una cinetica più favorevole e da un rischio inferiore di interazioni tra farmaci, sebbene queste evidenze non possono essere generalizzate, ma adattate a ciascun farmaco. Infatti, gabapentin e rufinamide hanno una variabile biodisponibilità orale che si ripercuote sulle concentrazioni plasmatiche, mentre stiripentolo ha una cinetica simile a fenitoina. Un ulteriore aspetto degli antiepilettici di "seconda generazione" è la breve emivita plasmatica che si riflette sul numero di somministrazioni giornaliere, mirate al mantenimento della copertura terapeutica durante un intervallo di dosaggio. Al fine di ovviare ad un eventuale problema di ridotta aderenza terapeutica da parte dei pazienti, oggi sono disponibili formulazioni a rilascio prolungato per levetiracetam, oxcarbazepina e topiramato, anche se sono disponibili poche evidenze a riguardo di una migliore efficacia o tollerabilità.

Le interazioni farmacologiche possono influenzare negativamente gli outcome clinici. La "seconda generazione" di farmaci non causa un'induzione enzimatica come gli analoghi di prima generazione, anche se lo stiripentolo è un inibitore del citocromo P450 2C19, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di N-desmetil-clobazam, metabolita attivo del clobazam in maniera clinicamente significativa. L'induzione del metabolismo dei contraccettivi contenenti steroidi è maggiormente sostenuta da topiramato o fenitoina, che possono ridurre la concentrazione plasmatica di etinestradiolo. Anche oxcarbazepina, eslicarbazepina acetato, felbamato e perampanel ad alto dosaggio possono ridurre le concentrazioni sieriche di estrogeni e progestinici di almeno il 40%. Oltre a queste evidenze, non va trascurato il fatto che gli anticonvulsivanti di "seconda generazione" possono essere influenzati da altri farmaci. Un esempio è il metabolismo di lamotrigina, soggetto a una potente inibizione da parte di acido valproico e alla stimolazione da parte di induttori enzimatici quali carbamazepina, fenitoina, barbiturici e farmaci estrogeni contenenti steroidi. Di conseguenza, in questi casi, l'aggiustamento della dose di lamotrigina è molto importante.

Nei pazienti con nuova diagnosi di epilessia, l'obiettivo principale (e di conseguenza anche l'endpoint primario negli studi) è quello di diminuire al massimo gli eventi convulsivi.

Purtroppo, gli studi randomizzati controllati di confronto tra i farmaci di "prima generazione" vs "seconda generazione" nel contesto della terapia add on sono pochi, quindi l'efficacia comparativa può solo essere dedotta da studi sull'impiego di farmaci in monoterapia.

La tollerabilità dei nuovi antiepilettici è stata valutata mediante studi randomizzati comparativi tra antiepilettici di prima e seconda generazione, con pazienti affetti da convulsioni focali di nuova diagnosi, utilizzando carbamazepina come comparatore (considerato migliore di fenitoina) e individuando nel tasso di mantenimento in terapia (retention rate) l'endpoint principale. Nessuno dei farmaci di "seconda generazione" oggetto di studio ha dimostrato un'efficacia maggiore del farmaco di riferimento. Il dato è stato confermato anche con le diverse metanalisi presenti in letteratura di studi randomizzati controllati che non evidenziano una tollerabilità significativamente migliore degli antiepilettici di seconda generazione. L'unica eccezione è quella di lamotrigina che, in alcuni casi, ha riportato un miglior retention rate a causa della miglior tollerabilità, soprattutto nelle persone anziane. Tali confronti devono essere considerati con cautela, vista la discutibile comparabilità delle dosi, anche a causa delle diverse formulazioni dei farmaci.

La sicurezza in alcuni casi ha mostrato eventi critici. Alcuni farmaci antiepilettici di "seconda generazione" hanno mostrato problemi dopo l'immissione sul mercato. Ad esempio, l'uso di felbamato è stato limitato nel 1993 a causa di un'alta incidenza di anemia aplastica fatale e insufficienza epatica. La retigabina, approvata nel 2011, è stata ritirata nel 2017 poiché causava problemi dermatologici e oculari, come la pigmentazione retinica. Una metanalisi Cochrane del 2016 ha confermato un alto rischio di malformazioni congenite dopo esposizione prenatale all'acido valproico, con una prevalenza del 10,9%. Sono stati rilevati anche rischi relativi aumentati per fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina e topiramato, ma non per lamotrigina. Un rapporto del registro internazionale dei farmaci antiepilettici e della gravidanza (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP), ha fornito un confronto diretto tra i farmaci antiepilettici più frequentemente utilizzati in monoterapia. Il più elevato rischio di malformazioni congenite è stato associato alla somministrazione di acido valproico, quello più basso a lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina, mentre tale rischio è considerato dose-dipendente per acido valproico, fenobarbital, carbamazepina e lamotrigina. Due revisioni sistematiche e uno studio prospettico hanno indicato che l'esposizione prenatale ad acido valproico è anche associata a una riduzione dose-dipendente del quoziente intellettivo (QI), un peggioramento dei test di linguaggio, difficoltà nei calcoli matematici, oltre a presentare un rischio più elevato di sviluppo del disturbo dello spettro autistico.

In alternativa ed a confronto con acido valproico, lamotrigina e levetiracetam sembrano aver ridotto il rischio di gravi malformazioni congenite nella prole. La disponibilità di questi farmaci più sicuri è particolarmente preziosa per la gestione delle epilessie generalizzate idiopatiche.

In questi 30 anni sono state raccolte numerose evidenze sul potenziale di interazione farmacologico, sull'efficacia e sulla sicurezza degli antiepilettici di seconda generazione. Questi farmaci sono vantaggiosi per categorie di pazienti maggiormente sensibili, quali donne in età fertile, anziani, individui in politerapia e con eventuali comorbidità (emicrania, ansia, depressione bipolare e dolore neuropatico). In termini di farmacocinetica e interazioni farmacologiche i farmaci di seconda generazione hanno portato numerosi vantaggi rispetto agli antiepilettici di prima generazione, sebbene la loro efficacia non sia superiore ai vecchi antiepilettici. Inoltre, i nuovi farmaci non contribuiscono a ridurre il numero di pazienti con epilessia farmacoresistente. Infine, il potenziale terapeutico degli antiepilettici di seconda generazione non è completamente noto, a causa della scarsa qualità dei dati di efficacia ottenuti in studi comparativi per epilessie generalizzate oppure infantili.

In conclusione, è indispensabile proseguire la ricerca di ulteriori farmaci antiepilettici, sfruttando le strategie più moderne mirate alla scoperta di nuovi bersagli farmacologici. In tal senso appare importante la valutazione di nuovi o vecchi farmaci con altre indicazioni terapeutiche, le terapie geniche e l'impiego di cellule staminali. Queste linee di ricerca potranno essere perseguite contemporaneamente allo studio dell'eziopatogenesi della malattia epilettica, considerando altresì il trattamento delle comorbidità, le strategie mirate alla prevenzione dello sviluppo e al miglioramento del decorso della malattia.

Conflitti d'interesse:

Emilio Perucca riporta rapporti d'interesse (esterni a questo articolo) con: Amicus Therapeutics, Arvelle Therapeutics, Biogen, Eisai, Elsevier, GW Pharmaceuticals, Intas Pharmaceuticals, Sanofi, Sun Pharma, Takeda, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Wiley –Blackwell. Martin J. Brodie ha ricevuto compensi per speaker e consulenze (esterni a questo articolo) da: UCB, Eisai, Xenon, and Arvelle Therapeutics. Patrick Kwan è supportato da Medical Research Future Fund Practitioner Fellowship (MRF1136427) e ha ricevuto grant da: Biscayne, GW Pharmaceuticals, and Zynherba. Ulteriori grant e rapporti d'interesse personali (esterni a questo articolo) con: Eisai, LivaNova, UCB Pharma, Novartis. Torbjörn Tomson ha ricevuto grant da: Eisai, GlaxoSmithKline, UCB, Bial, Commissione europea - Directorate –General Health and Consumers, Stockholm County Council e CURE. Inoltre riporta rapporti d'interesse personali (esterni a questo articolo) con: Eisai, Sanofi, Sun Pharma, UCB, Sandoz.

Riferimenti bibliografici:

Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 2020. 30 Years of Second-Generation Antiseizure Medications: Impact and Future Perspectives. *Lancet Neurol.* 19:544–556.

Obesità, sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: una nuova strada per gli agonisti dei recettori del GLP-1

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'obesità rappresenta un fattore di rischio per infertilità e/o subfecondità. Donne obese, infatti, mostrano un tasso di gravidanza inferiore rispetto a quelle normopeso o, comunque, hanno un maggiore rischio di interruzione spontanea di gravidanza. La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una delle principali cause di infertilità e l'obesità è una comorbidità spesso frequente nelle donne affette da tale sindrome.

In tale contesto il presente studio si pone come obiettivo quello di descrivere i meccanismi sottesi allo sviluppo dell'infertilità e della sindrome dell'ovaio policistico in donne obese o in sovrappeso, focalizzando l'attenzione sul ruolo emergente degli agonisti del recettore GLP-1 come strategia terapeutica in tale sottopopolazione.

L'obesità influisce notevolmente sulla fertilità femminile soprattutto a causa dell'alterazione funzionale dell'asse ipotalamico-pituitario-ovarico (IPO). L'obesità è frequentemente associata ad elevati livelli circolanti di insulina con conseguente aumento della produzione ovarica androgenica. L'eccesso di tessuto adiposo è poi responsabile dell'aromatizzazione degli androgeni ad estrogeni portando ad un feedback negativo dell'asse IPO influenzando la produzione di gonadotropine. Tali alterazioni sono responsabili della disfunzione ovulatoria e delle anomalie del ciclo mestruale. L'iperinsulinemia gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della PCOS, caratterizzata da oligomenorrea e iperandrogenismo. L'obesità, a sua volta, aumenta la resistenza insulinica e peggiora i sintomi della suddetta sindrome. D'altro canto, l'aumento della produzione degli androgeni determina la deposizione di grasso viscerale che accentua l'insulino-resistenza innescando, dunque, un circolo vizioso. Diversi studi hanno dimostrato che l'obesità è associata ad un aumento del tempo alla gravidanza. Una relazione inversa, invece, è stata osservata tra l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) e fecondabilità. Infatti, è stata osservata una riduzione del 4% del tasso di gravidanza ad ogni aumento di una unità del BMI. Diverse evidenze, hanno inoltre dimostrato che l'obesità impatta negativamente anche sugli esiti delle diverse tecniche di riproduzione assistita. Infatti, l'obesità potrebbe prolungare la durata dell'induzione dell'ovulazione, aumentare la dose di gonadotropine, ridurre il numero di follicoli maturi e ovociti. Relativamente alla PCOS, è stata dimostrata una relazione tra tale patologia e la sindrome metabolica; infatti, nelle donne affette da tale patologia, la sindrome metabolica ha mostrato una prevalenza compresa tra il 33% e il 46%. I disordini metabolici possono, sia direttamente che indirettamente, influenzare la fertilità femminile agendo o sulla funzione pituitaria-ipotalamica o su quella ovarica. In particolare, sia il diabete di I che di II tipo, sono risultati associati ad effetti indesiderati sull'asse riproduttivo femminile. Soggetti affetti da diabete e amenorrea primaria e secondaria mostrano livelli più bassi di estradiolo, ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolo stimolante (FSH) che sono soprattutto associati ad una residuale o nulla secrezione insulinica e ad un ridotto controllo metabolico. Anche l'iperglicemia influenza la funzionalità ovarica. Infatti, livelli

elevati di glucosio predispongono ad un'insulino-resistenza periferica. Oltre alla resistenza insulinica e all'iperglicemia, anche la dislipidemia, tipica componente della sindrome metabolica, sembra influenzare negativamente la fertilità e la gravidanza. I risultati di una recente metanalisi hanno dimostrato che donne non fertili hanno statisticamente un BMI e livelli ematici di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi più elevati. Tuttavia, ad oggi, non è stata ancora definita la relazione tra dislipidemia e infertilità. Considerando l'impatto negativo dell'obesità e dei disordini metabolici sulla fertilità, è ragionevole pensare che la riduzione del peso corporeo possa, al contrario, influire positivamente. La letteratura oggi disponibile, relativamente alla summenzionata associazione "positiva" non è univoca. In uno studio condotto su 67 donne non fertili, con cicli mestruali anovulatori sottoposte ad un programma di 6 mesi per la perdita di peso, è stata osservata una ripresa della funzionalità ovulatoria nel 90% delle partecipanti, inoltre delle 67 donne arruolate, il 52% ha avuto una gravidanza con un tasso di aborto del 18%. In una coorte di 170 donne sottoposte a fecondazione in vitro, la perdita di peso, in breve periodo, è risultata associata ad una più elevata proporzione di ovociti maturi. Tale associazione si è mostrata più significativa per quelle donne che al basale erano in sovrappeso o obese. Tuttavia, la perdita di peso non pare incida sulla positività al test delle β -Hcg, sulla gravidanza clinica né sull'esito della stessa. L'associazione positiva tra perdita di peso e concepimento e esiti della gravidanza è stata osservata anche in altro studio osservazionale retrospettivo di coorte. Risultati positivi in tal senso sono stati osservati anche nell'ambito di studi clinici controllati. In particolare, in uno sono state arruolate 49 donne con obesità, sottoposte a trattamenti per la fertilità assegnate in maniera causale o al gruppo che come intervento prevedeva la modifica dello stile di vita per un periodo di 12 settimane o al braccio di controllo. I risultati di questo trial hanno evidenziato che la perdita media di 6.6 kg di peso corporeo predisponendo ad un maggior tasso di nati vivi e ad un minor numero di cicli di trattamento rispetto a gruppo di controllo. Risultati contrastanti rispetto all'effetto positivo della perdita di peso corporeo e, in genere, gli esiti della gravidanza, sono emersi da un altro studio clinico randomizzato e controllato. Al di là dei risultati, non sempre univoci, va comunque sottolineato che la perdita di peso corporeo prima del concepimento in donne con obesità o in sovrappeso sicuramente riduce i rischi generalmente associati alla gravidanza. L'effetto della perdita di peso in donne obese con la sindrome dell'ovaio policistico è stato altresì valutato in diversi studi. In un trial che ha arruolato 149 donne in sovrappeso e affette da PCOS, sono stati confrontati il solo intervento sullo stile di vita rispetto alla somministrazione di anticoncezionali per via orale e alla combinazione di entrambi. La perdita di peso maggiore del 6% è risultata associata ad un maggiore tasso di ovulazione. Dati simili sono emersi anche da un'analisi secondaria di due trial. Nonostante tali evidenze scientifiche che, peraltro, sostengono il razionale della prima linea di intervento per il trattamento della PCOS che appunto prevede la perdita di peso ed un sano stile di vita, è altrettanto noto che le donne con obesità e PCOS hanno una maggiore probabilità di mancata aderenza alla corretta dieta alimentare con conseguenti scarsi risultati sulla sfera riproduttiva. Così come nell'obesità o nel diabete, anche nella PCOS vi è una stretta correlazione tra intestino, cervello e metabolismo. È noto, infatti che il sistema nervoso centrale regola finemente l'assunzione di cibo, ma non è il solo. Peptidi intestinali, oressigeni e anoressigeni producono dei segnali a breve termine regolando il senso di sazietà. Segnali, invece, a lungo termine sono determinati dai livelli sierici di leptina. In particolare, i livelli sierici di peptidi oressigeni aumentano prima dei pasti stimolando, quindi, il senso di fame. La grelina, appunto, è un esempio tipico di peptide oressigeno. Il consumo di cibo, al contrario, determina l'aumento dei livelli di peptidi anoressigeni, come la colecistochinina, il peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) e il peptide YY (PYY) che regolano invece il senso di sazietà. In soggetti obesi, i livelli di grelina sono più bassi se confrontati con quelli di pazienti normopeso, peraltro, tale peptide tende ad aumentare dopo calo ponderale. L'aumento dei livelli di leptina e insulina sembra sia responsabile della riduzione della grelina nei soggetti affetti da obesità. È stato anche suggerito che tale alterazione potrebbe rappresentare l'adattamento fisiologico dell'organismo in risposta all'obesità una volta raggiunto un bilancio energetico positivo. Ovviamente, la soppressione di grelina, generalmente osservata in individui magri dopo il consumo di un pasto, non è presente nei soggetti obesi. Il fatto che il consumo di cibo non sia in grado di sopprimere i livelli di grelina potrebbe contribuire alla patogenesi, appunto, dell'obesità. Ad oggi, la letteratura scientifica dispone di diverse evidenze scientifiche relative ai livelli di grelina in soggetti di sesso femminile e affette da PCOS; tuttavia, gli studi in

questione sono molto eterogenei tra di loro. Dati oggi disponibili suggeriscono, inoltre, una soppressione blanda o nessun effetto sui livelli grelina in donne affette da PCOS quando confrontate con soggetti di sesso femminile sani e con BMI nella norma. Inoltre, è stato osservato che i livelli di grelina sono inversamente proporzionali ai parametri dell'iperandrogenismo, livelli insulinemici e resistenza insulinica. Nell'ambito dei diversi peptidi gastrointestinali, negli ultimi tempi molta attenzione è stata focalizzata sugli ormoni incretinici, secreti a livello intestinale a seguito dell'assunzione di cibo, che mediano effetti insulinotropici. Il peptide-1 glucagone simile (glucagon-like peptide-1 – GLP-1) viene sintetizzato dalle cellule L dell'ileo ed è secreto in risposta all'assunzione di cibo. Gli effetti anoressigeni del GLP-1 sono mediati dal nervo vago che consente la comunicazione tra il sistema gastrointestinale e il sistema nervoso centrale. A seguito della distensione gastrica, la stimolazione dei meccanorecettori genera segnali di sazietà che a loro volta sono condotti a livello centrale attraverso il vago. Il GLP-1 rallenta lo svuotamento gastrico e la motilità intestinale sia in soggetti sani che in quelli con obesità o diabete di tipo II. Le afferenze vagali, tuttavia, non rappresentano l'unica via di trasmissione di segnale mediato dal GLP-1, infatti i recettori per tale peptide sono presenti in diverse aree del sistema nervoso centrale. Pertanto, l'attivazione del segnale mediato dal GLP-1 può avvenire sia a livello periferico, ma anche attraverso l'area postrema e l'eminenza mediana. La relazione obesità-livelli GLP-1 risulta ancora molto controversa. Alcuni studi hanno dimostrato che l'aumento dei livelli di GLP-1 dopo i pasti è maggiore in soggetti normopeso rispetto a quanto osservato in pazienti con obesità. La liberazione di GLP-1 dopo curva da carico è stata valutata in donne con PCOS rispetto a pazienti sane, appaiando i due gruppi per età e BMI. Lo studio ha dimostrato che i livelli di GLP-1 sono tempo-dipendenti nelle donne con PCOS. Infatti, le concentrazioni del peptide sono risultate sovrapponibili tra i due gruppi nelle prime fasi del test di tolleranza al glucosio, per poi diminuire sensibilmente nelle pazienti affette da PCOS rispetto alle donne sane dopo 180 minuti. Tali risultati suggerirebbero che basse concentrazioni di GLP-1 nella fase tardiva del test potrebbero essere utilizzate come marcatori precoci di pre-diabete in donne con PCOS. L'elevata prevalenza del diabete di tipo II nella PCOS ha gettato le basi per l'ipotesi secondo cui la secrezione di GLP-1 potrebbe essere alterata in tale condizione patologica. Tuttavia, donne con PCOS e obesità non mostrano differenze sostanziali rispetto ai controlli in termini di livelli basali o stimolati di GLP-1, anche se i risultati spesso sono eterogenei e poco robusti per definire una conclusione. La riduzione del peso corporeo ha dimostrato di migliorare l'iperandrogenismo, la funzione riproduttiva e i parametri metabolici, quali l'iperlipidemia, controllo glicemico, l'ipertensione, in donne con PCOS. La disponibilità di agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) offre un'opportunità unica in grado di gestire contemporaneamente sia l'eccesso di peso corporeo che l'iperglicemia. I GLP-1 RA rappresentano una classe di farmaci ipoglicemizzanti con attività incretino-simile, approvati per il trattamento del diabete di tipo II. In soggetti affetti da diabete di tipo II, l'uso di tali farmaci determina una significativa riduzione dell'emoglobina glicata, riduzione del peso corporeo, una modesta riduzione della pressione arteriosa e un miglioramento della iperlipidemia. Recenti studi clinici con esiti cardiovascolari hanno dimostrato che alcuni dei GLP-1 RA, come la liraglutide e semaglutide, riducono il tasso di eventi maggiori cardiovascolari in soggetti con diabete di tipo II. Liraglutide somministrata per via sottocutanea alla dose di 3 mg/die è indicata come trattamento adiuvante ad un regime dietetico controllato e aumento dell'attività fisica per il controllo cronico del peso in soggetti adulti con un BMI ≥ 30 Kg/m² o con BMI ≥ 27 Kg/m² ed almeno una delle seguenti comorbidità: ipertensione, dislipidemia, diabete di tipo II e apnea ostruttiva notturna. L'efficacia della somministrazione giornaliera di liraglutide in tali soggetti è stata confermata attraverso 5 studi clinici multicentrici di fase III. In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 20 settimane, liraglutide è stata confrontata con orlistat. In particolare, lo studio in questione ha arruolato 564 soggetti assegnati in maniera casuale a ricevere liraglutide ad uno dei 4 dosaggi stabiliti (1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg, or 3.0 mg), placebo o orlistat (120 mg) somministrato per via orale tre volte al giorno. La perdita media di peso corporeo con liraglutide è stata di 4.8 kg, 5.5 kg, 6.3 kg, and 7.2 kg (ottenuta ai rispettivi dosaggi) rispetto a 2.8 kg con placebo e 4.1 kg con orlistat. La maggior parte dei soggetti arruolati ha perso più del 5% del peso corporeo con liraglutide somministrata alla dose di 3.0 mg rispetto al placebo e all'orlistat. A tutti i dosaggi stabiliti dal protocollo, la liraglutide ha dimostrato di indurre una riduzione della pressione arteriosa e di ridurre la prevalenza di prediabete. Inoltre, i benefici sia in termini di peso corporeo che di fattori di

rischio cardiovascolari sono stati mantenuti per più di due anni. In un altro trial di fase III, i soggetti partecipanti in sovrappeso o con obesità che hanno perso più del 5% del peso corporeo iniziale durante una prima fase di dieta ipocalorica controllata, sono stati poi assegnati in maniera casuale a liraglutide alla dose di 3.0 mg/die o placebo per 56 settimane. Dalla randomizzazione fino alla settimana 56, il peso corporeo si è ridotto ulteriormente, in media, del 6.2% nel gruppo liraglutide rispetto allo 0.2% osservato con placebo. Un altro studio clinico, in doppio cieco, condotto su 3731 pazienti con $BMI \geq 30$ o ≥ 27

ma con la presenza di ipertensione o dislipidemia (entrambe trattate o non trattate farmacologicamente) ha dimostrato che i soggetti trattati con liraglutide ha perso in media 8.4 ± 7.3 kg del peso corporeo rispetto a 2.8 ± 6.5 kg osservato nel gruppo placebo. In generale, il 63.2% dei soggetti trattati con liraglutide ha perso almeno il 5% del peso corporeo. La perdita del peso corporeo del 6.0% con liraglutide alla dose di 3.0 mg è stata poi osservata in altro dei trial in doppio cieco, controllati con placebo. Infine, un altro studio clinico, in doppio cieco, della durata di 32 settimane, ha dimostrato che liraglutide alla dose di 3.0 mg è in grado di ridurre la gravità dell'apnea ostruttiva notturna rispetto al placebo in soggetti con obesità e senza diabete. Una recente metanalisi che ha considerato i trial finora descritti ha dimostrato che liraglutide è in grado di determinare in media una riduzione del peso corporeo di 5.25 kg (Intervallo di confidenza - IC 95%, -6.17 to -4.32) rispetto al placebo.

Recentemente l'utilizzo di farmaci GLP-1 RA è stato esteso anche in altre condizioni patologiche come la PCOS. Diversi studi hanno dimostrato che il trattamento a breve termine con GLP-1 RA, sia in monoterapia che in combinazione con metformina, determina una significativa perdita di peso corporeo e cambiamenti metabolici in donne in sovrappeso e affette da PCOS. La maggior parte delle evidenze scientifiche è relativa all'utilizzo di liraglutide in pazienti precedentemente trattati con metformina. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato effetti positivi oltre che sul peso anche sui livelli di androgeni e parametri metabolici. In uno studio clinico controllato di 6 mesi, l'efficacia della liraglutide somministrata quotidianamente alla dose di 1.8 mg è stata verificata su 19 donne obese e con PCOS e 17 controlli con peso ed età confrontabili. In entrambi i gruppi, liraglutide è risultata associata alla riduzione del peso corporeo pari al 3-4% e dei marcatori aterotrombotici, quali l'infiammazione, funzione endoteliale e piastrinica. In uno studio clinico randomizzato di 12 settimane, 45 donne con obesità e PCOS sono state assegnate a ricevere o metformina 1000 mg bis in die, o liraglutide 1.2 mg/die o roflumilast 500 mcg/die. I risultati hanno evidenziato una significativa riduzione del BMI per liraglutide e roflumilast rispetto alla metformina. Inoltre, l'utilizzo di liraglutide è risultato associato anche ad una migliore composizione corporea e riduzione dell'adipe viscerale. La riduzione del grasso viscerale è stata osservata anche in altro studio dove la liraglutide, oltre a determinare una riduzione del peso corporeo ha dimostrato di ridurre del 44% il contenuto lipidico epatico, del 18% il grasso viscerale e di 2/3 la prevalenza della steatosi epatica non alcolica. I risultati di 7 studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia della liraglutide in donne con PCOS sono stati poi combinati in uno studio metanalitico. Gli esiti valutati sono stati il BMI, circonferenza vita, livelli sierici di insulina a digiuno, resistenza insulinica, stato androgenico inteso come testosterone sierico totale e le concentrazioni di globuline leganti gli ormoni sessuali (sex hormone-binding globulin - SHBG). Dalla metanalisi è emerso che liraglutide riduce il BMI di 1.65 (0.72 - 2.58) kg/m²; inoltre, è stato osservato anche una riduzione dei livelli di testosterone al contrario dell'insulina che non è risultata ridotta. Il trattamento a breve termine con metformina in combinazione con liraglutide 1.2 mg o liraglutide 3.0 mg in monoterapia ha determinato una significativa perdita di peso corporeo (-3.6 ± 2.5 kg, $p = 0.002$ vs. -6.3 ± 3.7 kg, $p = 0.001$) in donne obese con PCOS; liraglutide 3.0 mg sembra dunque superiore rispetto alla stessa somministrata alla dose di 1.2 mg in combinazione con metformina in termini sia di riduzione del peso corporeo che della circonferenza vita. Da una metanalisi di 8 studi clinici randomizzati che hanno confrontato l'efficacia di GLP-1 RA rispetto alla metformina in donne obese con PCOS è emerso che i primi sono superiori nel migliorare la sensibilità all'insulina, ridurre il BMI e la circonferenza addominale. Tuttavia, i GLP-1 RA sono risultati simili alla metformina in termini di frequenza mestruale, testosterone totale sierico, l'indice degli androgeni liberi (Free Androgen Index - FAI), SHBG, il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), il punteggio irtsutismo secondo il metodo di Ferriman & Gallway, androstenedione, LH, la glicemia a digiuno, l'insulinemia a digiuno, trigliceridi, colesterolo totale e pressione sanguigna. Gli effetti della liraglutide sulla disfunzione ovarica nella PCOS sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato in doppio

cieco, condotto su 72 donne assegnate in maniera casuale a ricevere o liraglutide o placebo (1.8 mg/die) in un rapporto pari a 2:1. Oltre alla funzionalità ovarica sono stati valutati i seguenti parametri: entità del sanguinamento, livelli dell'ormone anti-mulleriano (anti-Müllerian hormone - AMH), ormoni sessuali e gonadotropine. Dopo 26 settimane, la liraglutide ha migliorato significativamente il rapporto di sanguinamento, aumentato il SHBG, ridotto il testosterone libero e il volume ovarico rispetto al placebo. Tuttavia, contrariamente a questi risultati, altri studi con liraglutide nella PCOS hanno solo osservato una riduzione del peso corporeo e della resistenza insulinica; tuttavia, non si può escludere che tali risultati apparentemente in contrasto siano il risultato di ridotta dimensione campionaria, breve periodo di osservazione e dose di liraglutide sub-ottimale. Raramente è stato valutato l'impatto liraglutide sui tassi di gravidanza. In uno studio clinico randomizzato, in aperto, condotto su 28 donne con obesità e PCOS, il trattamento di 12 settimane con basse dosi di liraglutide (1.2 mg/die) in combinazione con metformina è risultato superiore rispetto alla sola metformina in termini di tassi di gravidanza dopo fecondazione in vitro. Il tasso di gravidanza per trasferimento di embrione è risultato più elevato con liraglutide in combinazione con metformina rispetto alla sola metformina (rispettivamente 85.7% vs 28.6%). Il tasso cumulativo di gravidanza relativo ad un periodo di 12 mesi è stato del 69% con la terapia combinata rispetto al 36% con la sola metformina. La gravidanza naturale è stata valutata in uno studio clinico condotto su un campione di 176 donne in sovrappeso o obese, con PCOS assegnate in maniera casuale al gruppo di trattamento con exenatide 10 µg due volte al giorno o con metformina 1000 mg due volte al giorno per 12 settimane. Le partecipanti allo studio sono state poi trattate con la sola metformina per altre 12 settimane. Durante il secondo periodo di osservazione (le seconde 12 settimane) il tasso di gravidanza naturale nel gruppo trattato con exenatide è risultato significativamente più elevato rispetto alla terapia con la sola metformina (43.60% vs. 18.70%, $P < 0.05$).

L'eccesso di peso corporeo ha sicuramente un impatto negativo sulla fertilità femminile; la riduzione di peso corporeo rappresenta dunque il fattore che più di tutti è in grado di influenzare positivamente sia la fertilità che gli esiti legati alla gravidanza. Le attuali evidenze disponibili suggeriscono la presenza di una interrelazione pato-fisiologica tra obesità, alterazioni cinetiche del GLP-1 e la sindrome dell'ovaio policistico. Sulla base dei risultati positivi osservati in pazienti obesi, con o senza diabete, l'utilizzo di farmaci GLP-1 RA (soprattutto la liraglutide) da soli o in associazione con metformina è stato valutato in donne con obesità e PCOS. Diversi studi hanno dimostrato una significativa riduzione del peso corporeo e del testosterone. Pertanto, la perdita di peso corporeo indotta da tali farmaci potrebbe rappresentare un'ulteriore strategia terapeutica per il trattamento della PCOS. Ciò può essere estremamente utile in alcune circostanze, come ad esempio nel contesto della riproduzione assistita quando le donne con problemi di fertilità mostrano un'età avanzata e / o una scarsa riserva ovarica. Inoltre, tali donne, se in sovrappeso o con obesità, hanno rischi maggiori durante la stimolazione ovarica controllata e durante la gravidanza che possono essere minimizzati da un pretrattamento con l'obiettivo specifico di ridurre significativamente il peso corporeo. Al momento, la migliore strategia in tale particolare popolazione comincia con un intervento sullo stile di vita e potrebbe poi contemplare l'utilizzo di farmaci approvati per la perdita di peso corporeo al fine di migliorare le comorbidità e ottenere risultati clinici significativi.

Riferimento bibliografico: Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):dgaa285. doi:10.1210/clinem/dgaa285.

Conflitto di interesse: L'assistenza editoriale è stata fornita da Airon Communication Srl attraverso una contributo incondizionato di Novo Nordisk S.p.A.

Parole chiave: Obesità, infertilità, sindrome dell'ovaio policistico, agonisti del recettore del GLP-1

Efficacia clinica dei beta-bloccanti in pazienti con o senza pregresso infarto del miocardio: risultati di uno studio di coorte retrospettivo*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Le attuali linee guida raccomandano l'uso dei beta-bloccanti (BB) per il trattamento dei pazienti con patologia coronarica (Coronary Artery Disease, CAD) e per almeno tre anni dall'infarto del miocardio (IM). Queste raccomandazioni si basano sui dati di studi clinici randomizzati per la gran parte condotti negli anni '80, ossia prima dell'era dell'angioplastica percutanea e dell'uso delle statine. Il più recente studio clinico sui BB riguarda la valutazione del metoprololo in pazienti con IM acuto con sopraslivellamento del tratto ST (studio COMMIT con reclutamento dal 1999 al 2005). Da tale studio è emerso che la somministrazione precoce di metoprololo per via endovenosa seguita da metoprololo orale è stata associata alla riduzione del re-infarto e tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare, ma aumenta il rischio di shock cardiogeno. Inoltre, il breve follow-up complessivo di 28 giorni non ha permesso di stabilire gli effetti a lungo termine dei BB in prevenzione secondaria. Va aggiunto a ciò la preoccupazione circa l'uso dei BB in ambito peri-operatorio ed altri potenziali eventi avversi, per cui potrebbe esservi un concreto dubbio sui benefici incrementali dei BB nella gestione attuale del paziente, poiché non sono stati rivalutati in nuovi studi clinici randomizzati. Diversi studi hanno cercato di far luce sulla questione. Ad esempio, Bangalore et al. hanno condotto uno studio osservazionale longitudinale (registro REACH) e non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di eventi cardiovascolari compositi (decesso CV, IM non fatale o ictus non fatale) associati ai BB. Studi successivi hanno mostrato risultati inconsistenti. Pertanto, restano incerti quali siano i sottogruppi di pazienti con CAD che possono trarre beneficio dall'assunzione dei BB e la durata di tale effetto.

Alla luce di ciò, l'obiettivo dello studio di seguito descritto è stato quello di valutare gli esiti clinici associati all'assunzione dei BB in una moderna coorte di pazienti con CAD con o senza pregresso IM, tenendo conto dell'esposizione quantitativa al farmaco nel tempo e dell'aderenza al trattamento da parte dei pazienti.

Per lo studio in questione, sono stati identificati i pazienti che ricevevano assistenza sanitaria attraverso il sistema sanitario Henry Ford, un sistema integrato verticalmente nell'assistenza sanitaria primaria e specialistica nel sud-est del Michigan, così come un'organizzazione sanitaria affiliata (Health Maintenance Organization, HMO). La popolazione inclusa nello studio era limitata ai pazienti che erano iscritti all'HMO da almeno 1 anno prima della data indice e che avevano ricevuto assistenza sanitaria nell'ambito di tale sistema. Pertanto, si disponeva di informazioni elettroniche per tutte le visite mediche e le prescrizioni, sia all'interno che all'esterno del sistema sanitario. Sono stati identificati tutti i pazienti di età ≥ 18 anni con diagnosi di IM dal 1 gennaio 1997 al 30 giugno 2011, nonché i pazienti con diagnosi di CAD ma senza pregresso IM. I pazienti sono stati monitorati fino al raggiungimento dell'endpoint primario dello studio (cioè il decesso) o fino alla sospensione del piano sanitario o fino al follow-up finale previsto il 30 giugno 2011.

Sulla base dei dati farmaceutici disponibili, per facilitare l'analisi dell'esposizione ai BB, sono state stabilite dosi equivalenti tra le varie molecole. È stata definita una dose target/massima per ciascuna molecola, basandosi sulla dose target per IM utilizzata negli studi clinici o sulla dose massima giornaliera per quei BB che non sono stati specificamente studiati negli studi clinici su pazienti con IM. Ad esempio, a 25 mg di metoprololo al giorno (cioè 12,5 mg due volte al giorno) è stata considerata una dose equivalente a 0,125 basata su una dose target di 200 mg al giorno (100 mg due volte al giorno). L'esposizione ai BB è stata, quindi, calcolata come la quantità equivalente di farmaco (descritta sopra) moltiplicata per la quantità di farmaco erogata in un intervallo di 6 mesi, diviso il numero totale di giorni nel periodo di 6 mesi. È stata calcolata una stima specifica dell'esposizione ai BB per ogni paziente e per ogni giorno di osservazione, a partire da 6 mesi dopo la data indice. Pertanto, tutti i pazienti hanno avuto una stima quantitativa dei loro ultimi 6 mesi di esposizione al BB per ogni giorno di follow-up (ovvero, esposizione nei 6 mesi precedenti). Le misure di esposizione individuale potevano variare da 0 a 1, variare giornalmente e includere periodi di non esposizione. Pertanto, questo metodo ha tenuto conto sia della dose che dell'adesione al trattamento per un periodo di tempo variabile (in questo caso 6 mesi), che è fortemente correlato agli esiti clinici.

L'endpoint primario era il tempo al decesso per qualsiasi causa. E' stato incluso anche un endpoint secondario di IM non fatale o morte, come time-to-event. Poiché è stata considerata una finestra di osservazione di 6 mesi, il primo giorno di osservazione era di 6 mesi dopo la data indice. Pertanto, i pazienti che sono deceduti nei primi 6 mesi dopo la data indice non sono stati inclusi nella coorte in studio.

Tale studio ha previsto due coorti: pazienti con IM noto e quelli con CAD ma senza storia nota di IM. Il gruppo IM (coorte 1) comprendeva un totale di 6.220 soggetti con storia di infarto miocardico, di cui il 40,7% era di razza afro-americana. Vi sono stati 1.751 (28,1%) decessi durante il follow-up mediano di 52 mesi; 527 decessi si sono verificati dopo l'ultimo follow-up (32 entro i primi 30 giorni). L'esposizione media al BB era di $0,41 \pm 0,53$ e 477 (7,7%) erano i soggetti non esposti a BB durante il periodo di osservazione. Il gruppo CAD (coorte 2) includeva un totale di 21.285 soggetti con CAD ma senza storia di IM, di cui il 35,4% era afro-americano. Vi sono stati 3.564 decessi (16,7%) durante il periodo mediano di follow-up di 71 mesi; 1.314 decessi dopo l'ultimo follow-up (80 entro i primi 30 giorni). L'esposizione media al BB era di $0,28 \pm 0,46$ e 5797 (27,2%) erano i soggetti non esposti al BB durante il periodo di osservazione.

L'uso del BB era associato a diversi tipi di condizioni coesistenti (malattie vascolari, renali) e terapie, tra cui statine e antagonisti dell'ADP. Nell'analisi corretta, l'esposizione al BB era associata ad un rischio inferiore del 31% di decesso da tutte le cause nella coorte 1 (hazard ratio [HR] 0,69; IC 95% 0,66-0,77; $P < 0,001$). Anche gli ACEI/ARB (HR 0,76; 95% CI 0,17-0,89; $P < 0,001$) e le statine (HR 0,55; IC 95% 0,49-0,62; $P < 0,001$) erano significativamente associati a un valore inferiore di rischio di morte per qualsiasi causa.

Poiché sono stati più volte dimostrati i benefici del BB sulla sopravvivenza dei pazienti con insufficienza cardiaca, è stata valutata anche tale associazione escludendo i soggetti con qualsiasi diagnosi di insufficienza cardiaca. In questo sottogruppo ($n=3490$, 56,1%), l'esposizione ai BB ha continuato a mostrare il beneficio atteso (HR 0,65; IC al 95% 0,53-0,79; $P < 0,001$).

Tra i pazienti con CAD nota ma senza anamnesi positiva per IM (coorte 2), l'esposizione al BB è stata associata ad un rischio inferiore di morte per qualsiasi causa, anche se più modesto. Il dato corretto ha mostrato un rischio inferiore del 15% di morte (HR 0,85; IC 95% 0,79-0,92; $P < 0,001$). Tra i farmaci del sistema cardiovascolare, anche le statine erano associate a beneficio in questo gruppo (HR 0,65; IC 95% 0,60-0,71; $P < 0,001$), ma l'impatto degli ACEI/ARB non era statisticamente significativo (HR 0,94; 95% CI 0,87-1,02; $P=0,128$). Come analisi secondaria, è stato valutato il possibile impatto del BB sull'IM non fatale in questo gruppo di pazienti; tuttavia, l'associazione del BB con il tempo all'insorgenza di IM non fatale o morte non era significativo (HR=1,01, $P=0,7$).

E' stato altresì studiato l'impatto a lungo termine (> 3 anni) della terapia con BB nelle due coorti. Sono state ripetute le stesse analisi nei pazienti sopravvissuti 3 anni dopo la diagnosi dell'evento o della data indice (coorte 1: $n=3.360$, decessi=811; coorte 2: $n=21.039$, morti=2.284). Questa analisi ha mostrato un'associazione favorevole continua tra l'esposizione al BB in entrambe le coorti [1 (HR 0,71; IC 95% 0,60-0,85; $P < 0,001$) e 2 (HR 0,85; IC 95% 0,80-0,96; $P = 0,006$)].

Dai risultati di tale studio retrospettivo è emerso che l'esposizione ai BB è associata ad un miglioramento degli esiti in tutti i pazienti con CAD. L'effetto dei BB è chiaramente più forte in quei pazienti con pregresso IM e tale effetto sembra perdurare oltre i 3 anni attualmente raccomandati nelle linee guida.

Secondo gli autori, tali dati rappresentano la prima coorte moderna su cui è stato dimostrato un miglioramento dei pazienti con CAD senza pregresso IM, sebbene la grandezza dell'effetto era sostanzialmente inferiore rispetto a quella osservata nei pazienti con pregresso IM. Questa analisi di tipo osservazionale su oltre 27.000 pazienti con CAD esposti al trattamento con BB mostra una significativa associazione tra l'esposizione a tale terapia e una sopravvivenza più favorevole in tutti i gruppi. L'impatto appare maggiore tra quei pazienti che hanno subito un pregresso IM ed è durato oltre i 3 anni.

Parole chiave: efficacia clinica, beta-bloccanti, malattia coronarica, infarto del miocardio, studio di coorte retrospettivo

Conflitto di interesse: Nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori in merito allo studio. Lo studio è stato finanziato dal NIH grant number R01HL132154.

Riferimento bibliografico:

Verma S, Peterson EL, Liu B, Sabbah HN, Williams LK, Lanfear DE. Effectiveness of beta blockers in patients with and without a history of myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 May 22. doi: 10.1007/s00228-020-02886-0. Online ahead of print. PMID: 32440720.

Inibitori del checkpoint immunitario e reazioni avverse immuno-correlate: dati dal database italiano di farmacovigilanza

A cura del Dott. Emiliano Cappello e del Dott. Marco Tuccori

L'introduzione degli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) nell'arsenale terapeutico oncologico ha portato importanti benefici per i pazienti. In Europa sono disponibili sette ICI: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, cemiplimab e ipilimumab. Questi anticorpi monoclonali agiscono sui checkpoint immunitari, che risultano essere marcatamente sovraespressi nel microambiente tumorale e sono coinvolti nell'inibizione dei segnali delle cellule T. La loro espressione è una delle numerose risposte adattative dei tumori per sfuggire al sistema immunitario. Nonostante la loro comprovata efficacia clinica, gli ICI possono causare gravi reazioni avverse immuno-correlate (irADR).

Dato il possibile impatto di queste ADR sulla salute dei pazienti, nello studio qui presentato vengono analizzate le relazioni sulla sicurezza riguardanti casi specifici (Individual Case Safety Report - ICSR) relative alle ICI, con un focus specifico su quelle che riportano le irADR. Sono state analizzate le irADR indotte da ICI raccolte nel database italiano di farmacovigilanza (Rete Nazionale di Farmacovigilanza - RNF) dal 1° gennaio 2002 al 28 febbraio 2019, concentrandosi su quelle riportate nella regione Campania. Tutti gli ICSR che riportano ADR relative a ICI autorizzati fino alla data dell'analisi sono stati recuperati da piattaforme di farmacovigilanza quali il sistema RAM (per i dati di sicurezza nazionali) e l'RNF (per i dati di sicurezza della Campania). Mantenendo il focus sulle irADR, sono riportate l'analisi descrittiva e l'analisi di disproporzione attraverso il rapporto odds ratio (ROR) con intervallo di confidenza al 95%.

L'insorgenza delle IrADR è strettamente correlata alle proprietà farmacodinamiche delle ICI. Le molecole immunosoppressive target di questi farmaci sono coinvolte nei sistemi di auto-tolleranza delle strutture endogene dell'organismo. I dati di letteratura hanno evidenziato che le irADR indotte da ICI potrebbero verificarsi più frequentemente del previsto e possono coinvolgere qualsiasi tessuto e organo. Queste reazioni possono essere molto gravi, e se non prontamente riconosciute e gestite correttamente (ad esempio, utilizzando corticosteroidi o farmaci immunosoppressori e/o sospendendo i farmaci sospetti), possono essere potenzialmente letali. Data la rilevanza clinica delle irADR indotte da ICI e considerando che i meccanismi sottostanti non sono ancora completamente compresi, è importante predisporre un ampio monitoraggio sulla loro sicurezza.

I dati raccolti dal sistema RAM e dalla RNF sono stati sottoposti a un'analisi descrittiva di tutti gli ICSR nazionali relativi all'ICI in termini di numero di ICSR, gravità, genere, fasce di età, SOC e p-term delle irADR, sia per l'intera classe di ICI sia per la singola sostanza attiva. Le ICSR della Regione Campania sono state stratificate per farmaci sospetti, farmaci concomitanti, indicazione terapeutica, età mediana (QI), genere, gravità (grave o non grave/non definito), tempo di evento (TTE), tempo di risoluzione di evento (TTR), esito, valutazione della causalità e gestione dell'irADR. La valutazione della causalità è stata effettuata attraverso l'algoritmo di Naranjo. Il test del chi quadro, il test U di Mann-Whitney o il test esatto di Fisher sono stati utilizzati per valutare se le differenze fossero statisticamente significative ($p < 0,05$). È stata poi eseguita un'analisi di disproporzione dei casi delle irADR indotte da ICI nazionali e regionali, attraverso il Reporting Odds Ratio (ROR) con IC al 95%, utilizzando altre ICI come confronto.

I risultati mostrano che da gennaio 2002 a febbraio 2019, le segnalazioni delle ADR indotte da ICI sono progressivamente aumentate. Complessivamente sono state raccolte in RNF 2088 ICSR con un ICI come farmaco sospetto. Circa il 70% di questi ICSR era correlato a nivolumab (n = 1.452), seguito da ipilimumab (n = 318; 15%), pembrolizumab (n = 230; 11%), atezolizumab (n = 78; 4%) e avelumab (n = 9; <1%). Solo 1 ICSR ha riportato durvalumab come farmaco sospetto. La maggior parte degli ICSR ha riportato ADR che si sono verificate in pazienti maschi (> 58% per ogni singolo ICI) e nella fascia di età > 66 anni, ad eccezione di ipilimumab, per i quali le ADR sono state riportate più frequentemente nella fascia di età da 18 a 65 anni. Tra le 2088 ICSR totali, il 20% di tutte le ADR erano immuno-correlate (801/3988). La maggior parte di queste irADR erano segni o sintomi di tossicità gastrointestinale (33%; rappresentate principalmente da diarrea, pancreatite ed enterocolite), seguite da tossicità cutanea (17%; principalmente prurito, psoriasi e rash maculo-papulare) e disturbi polmonari, come polmonite e pleurite (16%). Inoltre, diverse irADR hanno coinvolto anche i sistemi ematologici ed endocrini. Nivolumab era l'ICI più comunemente riportato come farmaco sospetto (n = 478), seguito da ipilimumab (n = 192) e pembrolizumab (n = 106). 121 su 253 ICSR in Campania riportano una irADR indotta da ICI (47,8%), di cui il 37,2% grave. In 4 casi l'esito è stato il decesso. La maggior parte delle irADR riguardava disturbi della pelle (rappresentati principalmente da prurito e psoriasi indotte da nivolumab), seguiti da tossicità gastrointestinale (principalmente diarrea indotta da ipilimumab).

Questo studio rappresenta la prima valutazione completa dei dati di sicurezza relativi alle ICI utilizzando il sistema di segnalazione spontanea italiano. I risultati mostrano che durante il periodo di studio sono state segnalate numerose irADR gravii. Gli oncologi dovrebbero ricevere tutte le informazioni necessarie per riconoscere e gestire adeguatamente le irADR. Durante il trattamento con questi farmaci, i pazienti devono essere incoraggiati a segnalare immediatamente qualsiasi nuovo sintomo o peggioramento di quelli preesistenti. Data la rilevanza clinica delle irADR e considerando che i farmaci innovativi sono autorizzati da procedure accelerate, sono necessarie ulteriori indagini sulla sicurezza nel contesto della vita reale degli inibitori del checkpoint immunitario.

Parole chiave: farmacovigilanza, checkpoint immunitario, ADR immuno-correlate, nivolumab, ipilimumab, segnalazioni spontanee.

Conflitto d'interessi: nessun conflitto d'interessi dichiarato

Riferimenti bibliografici:

Ruggiero Rosanna, Fraenza Federica, Scavone Cristina, di Mauro Gabriella, Piscitelli Raffaele, Mascolo Annamaria, Ferrajolo Carmen, Rafaniello Concetta, Sportiello Liberata, Rossi Francesco, Capuano Annalisa. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Drug Reactions: Data From Italian Pharmacovigilance Database -Frontiers in Pharmacology Vol.11 Pag.830. June 2020 DOI=10.3389/fphar.2020.00830.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Gli stent polimerici o non polimerici in pazienti ad alto rischio di sanguinamento

A cura della Dott.ssa Era Gorica (Università di Pisa) e della Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

Attualmente, gli stent a rilascio lento di farmaco sono lo standard per la cura dei pazienti sottoposti ad un intervento coronarico percutaneo (PCI). Un terzo dei pazienti trattati con PCI può presentare un elevato rischio di sanguinamento tanto da essere esclusi dagli studi clinici volti alla valutazione dell'efficacia dello stent. Durante l'era degli stent classici, in alcuni studi condotti su pazienti ad alto rischio di sanguinamento, è stata utilizzata brevemente la duplice terapia antiaggregante piastrinica al fine di confrontare gli stent classici versus gli stent a

rilascio lento di farmaco. Nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento trattati per un mese con duplice terapia antiaggregante piastrinica, gli stent privi di polimeri rivestiti con umirolimus sembrano essere superiori in termini di sicurezza ed efficacia rispetto agli stent classici. Tuttavia, i dati sull'uso degli stent a base di polimeri con rilascio lento di farmaco rispetto agli stent rivestiti di farmaco privi di polimero, in tali pazienti sono limitati.

Scopo del presente studio è stato quello di confrontare la sicurezza e l'efficacia di stent polimerici a rilascio di zotarolimus rispetto a quelli privi di polimero rivestiti con umirolimus in pazienti ad alto rischio di sanguinamento trattati per un mese con duplice terapia antiaggregante piastrinica dopo PCI.

In questo studio internazionale randomizzato in singolo cieco, denominato ONYX ONE sono stati arruolati pazienti affetti da malattia coronarica e con indicazione clinica per PCI, in cura presso 84 centri ospedalieri, distribuiti in Asia, Oceania ed Europa. I soggetti eleggibili sono stati classificati ad alto rischio di sanguinamento oppure candidati a profilassi a breve termine per trombosi da stent (1 mese di terapia con duplice terapia antiaggregante piastrinica o con singola terapia antiaggregante associata ad un farmaco anticoagulante). Lo studio è stato finanziato dalla ditta Medtronic e il protocollo è stato sviluppato da un comitato scientifico in collaborazione con lo sponsor. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 lo stent polimerico con rilascio di zotarolimus Resolute Onyx (Medtronic) o lo stent privo di polimero rivestito con umirolimus Bio-Freedom (BioSensors Interventional Technologies) in seguito a conferma tramite angiografia coronarica che una o più lesioni target erano ammissibili per l'impianto di stent. Dopo PCI i pazienti sono stati trattati per un mese con duplice terapia antiaggregante piastrinica seguita da terapia antiplastrinica singola. Come outcome primario è stato scelto un composito di indici di sicurezza, comprendente mortalità per cause cardiache, infarto del miocardio, e definita o probabile trombosi da stent ad 1 anno dall'intervento, mentre come outcome secondario è stato selezionato il fallimento della lesione target, misurato come un composito di indici di efficacia, quali la morte per cause cardiache, infarto del miocardio correlato al vaso target, o per rivascolarizzazione della lesione target, evidenziata clinicamente ad 1 anno dall'intervento.

Dei 3239 soggetti arruolati nello studio, un totale di 1996 pazienti ad alto rischio di sanguinamento sono stati randomizzati fra il 1° novembre 2017 e il 28 settembre 2018, a ricevere stent a lento rilascio di zotarolimus (1003 pazienti), o stent privo di polimero rivestito di umirolimus (993 pazienti).

Un totale di 15 pazienti (1,5%) assegnati al gruppo con stent a eluizione di zotarolimus e 24 (2,4%) individui assegnati al gruppo con stent rivestito di farmaco, privo di polimero, sono stati persi al follow-up o per ritiro del consenso.

Ad un anno dall'impianto del dispositivo, è stata osservata la comparsa di outcome primario in 169 su 988 pazienti (17,1%) con stent a rilascio di zotarolimus, e in 164 su 969 (16,9%) individui con stent rivestito di farmaco e privo di polimero (differenza di rischio, 0,2 punti percentuali; limite superiore dell'intervallo di IC97,5%=3,5; margine di non inferiorità=4,1; P=0,01 per non inferiorità). Il raggiungimento dell'outcome secondario è stato evidenziato in 174 pazienti (17,6%) con stent a rilascio di zotarolimus, e in 169 (17,4%) soggetti con stent rivestito di farmaco e privo di polimero (differenza di rischio, 0,2 punti percentuali; limite superiore dell'intervallo di IC97,5%=3,5; margine di non inferiorità=4,4; P=0,007 per non inferiorità). Nel periodo fra 0 e 30 giorni dall'impianto, l'outcome primario si è verificato nel 10,7% dei pazienti del gruppo con stent a eluizione di zotarolimus e nel 9,6% di quelli del gruppo con stent rivestito di farmaco privo di polimero. Nell'intervallo fra 31 giorni ed 1 anno post-intervento, le percentuali si sono mantenute comparabili, rispettivamente pari al 6,9% e all'8,2%.

In conclusione, in pazienti ad alto rischio di sanguinamento, l'esecuzione di PCI con impianto di uno stent polimerico a eluizione di zotarolimus, associata ad 1 mese di duplice terapia antiaggregante piastrinica, è risultata una pratica interventistica non inferiore all'impianto di stent rivestito di farmaco privo di polimero, per quanto concerne gli outcome compositi di sicurezza ed efficacia.

Parole chiave: stent polimerico a eluizione di farmaco, stent rivestito di farmaco privo di polimero, intervento coronarico percutaneo.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato dalla ditta Medtronic.

Riferimento bibliografico: Windecker S et al. Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2020;382:1208-18.

Generazione di prove comparative su nuovi farmaci e dispositivi medici dopo la loro approvazione

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

L'inizio del XXI secolo ha determinato la nascita di una serie di importanti preoccupazioni sulla sicurezza dei comuni trattamenti e sul ruolo delle agenzie regolatorie nella protezione della salute pubblica. Ad esempio, il ritiro dal mercato nel 2004 di rofecoxib, un farmaco antinfiammatorio non steroideo, approvato nel 1999 dalla US Food and Drug Administration (FDA), dopo una serie di studi che hanno evidenziato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori, ha messo in luce i limiti della ricerca clinica post-marketing che fino ad allora si era affidata a studi ad hoc per generare dati di sicurezza su farmaci e dispositivi medici (DM) appena approvati. La valutazione della sicurezza post-marketing di farmaci è pertanto progredita in Europa e negli Stati Uniti, come rappresentato dall'iniziativa Sentinel negli Stati Uniti e dalla Rete Europea di Centri per la Farmacoepidemiologia e la Farmacovigilanza, al fine di monitorare i farmaci, non solo prima della loro approvazione, ma per tutto il loro ciclo di vita. Sebbene sforzi simili siano attualmente in corso anche per i DM, come la National Evaluation System for Health Technology negli Stati Uniti, questi sono ancora agli inizi, rimanendo decentralizzati in Europa. Insieme alla sicurezza, la valutazione post-marketing dell'efficacia clinica di farmaci e DM è fondamentale per due motivi: i) una percentuale crescente di approvazioni ha beneficiato di programmi regolatori volti ad accelerare lo sviluppo e la revisione di nuovi farmaci per rispondere al fabbisogno insoddisfatto di pazienti in condizioni gravi e debilitanti; ii) le agenzie regolatorie, invece di prendere decisioni binarie sull'opportunità di approvare o rifiutare un nuovo trattamento sulla base dei dati disponibili, stanno adottando i cosiddetti studi adattativi per la raccolta e la valutazione dei dati durante il ciclo di vita delle terapie. Costituisce al momento una vera sfida l'affidarsi alla ricerca post-marketing per affrontare i limiti dei risultati sul beneficio clinico, evidenziato prima dell'approvazione. Gli investimenti ridotti sull'analisi dei dati post-approvazione hanno portato ad un ambiente di ricerca frammentato e poco indicativo.

Scopo della presente analisi è stato la generazione di prove comparative di efficacia di farmaci e dispositivi medici (principalmente impiantabili e ad alto rischio) dopo l'ingresso sul mercato, compatibili con i risultati degli studi di pre-approvazione, analizzando le tre principali caratteristiche metodologiche della ricerca post-marketing, quali disegno dello studio, endpoint e tipologia di prodotto comparatori.

L'attività di ricerca sull'efficacia clinica di farmaci appena approvati è principalmente influenzata da aspetti normativi e forze di mercato anche se le agenzie regolatorie in Europa e negli Stati Uniti raccomandano spesso il completamento di studi post-marketing per risolvere le incertezze che rimangono al momento di approvazione del prodotto farmaceutico. Per i farmaci approvati attraverso alcuni programmi accelerati (approvazione accelerata negli Stati Uniti e autorizzazione condizionata all'immissione in commercio in Europa), le agenzie regolatorie potrebbero richiedere la finalizzazione di specifici studi post-marketing, soprattutto per i farmaci con autorizzazione accelerata. Sebbene la FDA possa richiedere studi post-approvazione per DM ad alto rischio, l'assenza in Europa di un'agenzia regolatoria centralizzata per i DM significa che la valutazione di questi una volta entrati sul mercato è lasciata a discrezione degli organismi notificati. Inoltre, in seguito all'autorizzazione all'immissione in commercio, i produttori di farmaci hanno un periodo di tempo limitato (di solito 10-12 anni) durante il quale i loro prodotti sono coperti da brevetto, inducendo le aziende ad investire in

ricerche volte ad ampliare le indicazioni approvate per i loro farmaci durante questo periodo più che a confermare i benefici clinici per le indicazioni approvate. Attualmente, la valutazione dell'efficacia post-marketing riceve poca attenzione rispetto alla sorveglianza di sicurezza post-marketing, che abbraccia l'intero spettro dello sviluppo di farmaci e DM, che vanno dalla fase 1 alla fase 4. La valutazione dell'efficacia dovrebbe spaziare dagli studi di fase 2 a quelli di fase 4, con analisi comparative di farmaci diversi, su pazienti randomizzati, volte a definire precisi endpoint, ma spesso non avviene perché i tempi mediani consentiti dalla FDA per la presentazione dei protocolli di studio post-marketing sono di 3-15 mesi dopo l'approvazione. Solo metà degli studi iniziati nel 2009 e 2010 sono stati completati entro la fine del 2015 e alcune industrie farmaceutiche hanno fallito nel presentare le relazioni annuali necessarie sul nuovo farmaco, con la FDA che raramente impone sanzioni su questa mancanza. Forse un aspetto ancor più critico rispetto alla tempestività di questi studi è la generazione di prove sufficienti e affidabili sulla comprovata efficacia delle terapie per guidare l'impiego a lungo termine. Ad esempio, i risultati di ANNOUNCE, un ampio studio randomizzato controllato su olaratumab in pazienti con sarcoma avanzato o metastatico dei tessuti molli, non ha confermato i benefici sulla sopravvivenza di soggetti trattati con olaratumab + doxorubicina rispetto alla terapia standard con sola doxorubicina, tanto da determinare il ritiro della sua approvazione da parte dell'FDA. Tra i nuovi agenti terapeutici che hanno ricevuto un'approvazione accelerata tra il 2000 e il 2013, il beneficio clinico è stato spesso confermato da studi post-marketing con elementi di progettazione simili agli studi pre-approvazione, inclusa la dipendenza da studi non randomizzati e da endpoint surrogati. Tra i DM ad alto rischio approvati attraverso il percorso più rigoroso della FDA, solo circa il 13% degli studi post-marketing avviati è stato completato nel periodo di 3-5 anni dall'entrata in commercio. In Europa non sono disponibili dati corrispondenti poiché non sono pubblici tutti i requisiti post-marketing forniti agli organismi notificati. Il nuovo regolamento sui DM, che entrerà in vigore a maggio 2021, richiederà la divulgazione al pubblico di tali informazioni nella banca dati dell'Unione europea per i DM. Anche quando completati, molti studi post-marketing mancano di prodotto comparatori attivi significativi, sono di solito osservazionali, non randomizzati e potrebbero non raccogliere risultati rilevanti per il paziente. Le agenzie regolatorie, in collaborazione con l'industria e le associazioni dei pazienti, dovrebbero garantire che le domande chiave senza risposta al momento dell'approvazione di nuovi farmaci o DM siano risolte tempestivamente durante la fase post-marketing. Gli Autori propongono sette principi chiave che potrebbero fornire l'incentivo necessario per i produttori di farmaci e/o DM a generare dati comparativi nel periodo post-marketing. In primo luogo, le agenzie regolatorie, gli organismi notificati (per i dispositivi in Europa), gli organismi di HTA e gli acquirenti dovrebbero sviluppare piani di generazione di prove personalizzati, così da assicurare che i futuri studi post-approvazione affrontino eventuali limitazioni dei dati disponibili al momento di accesso al mercato. In secondo luogo, gli studi post-marketing dovrebbero essere progettati gerarchicamente: la priorità dovrebbe essere data agli sforzi volti a valutare il beneficio clinico di un prodotto in studi randomizzati rispetto alla terapia efficace nota corrente, quando possibile, per affrontare dilemmi decisionali comuni. In terzo luogo, gli studi post-marketing dovrebbero includere prodotti comparatori attivi a seconda dei casi. In quarto luogo, l'uso di studi non randomizzati per la valutazione del beneficio clinico nel periodo post-marketing dovrebbe essere limitato ai casi in cui l'entità dell'effetto è considerata elevata o quando è possibile inferire ragionevolmente benefici o rischi comparativi in diversi contesti, in cui non è possibile effettuare uno studio randomizzato. In quinto luogo, l'efficienza degli studi randomizzati dovrebbe essere migliorata semplificando il reclutamento dei pazienti e la raccolta di dati attraverso elementi di design innovativi. In sesto luogo, i governi dovrebbero supportare e facilitare direttamente la produzione di dati comparativi post-marketing, investendo nello sviluppo di reti di ricerca collaborativa e sistemi di dati che riducono la complessità, i costi e lo spreco di rigorosi sforzi di ricerca post-marketing. Infine, gli incentivi finanziari e le sanzioni dovrebbero essere sviluppati o rafforzati più attivamente.

In conclusione, considerando che gli studi comparativi sul rapporto rischio beneficio di nuovi farmaci o DM rispetto a quelli già impiegati in clinica vengono raramente eseguiti nel periodo post-marketing, i decisori politici e le agenzie regolatorie dovrebbero: i) coordinare la ricerca tra prima e dopo l'approvazione di un prodotto, incentivando la generazione di dati comparativi nel periodo post-marketing così da assicurare che gli studi post-marketing

rispondano direttamente ai limiti degli studi di pre-approvazione; ii) progettare gerarchicamente gli studi post-marketing (prima per confermare il beneficio clinico e poi per esaminare la generalizzabilità in diverse situazioni cliniche); iii) limitare l'uso di studi non randomizzati nella valutazione del beneficio clinico; iv) migliorare l'efficienza degli RCT; v) investire in infrastrutture di raccolta di dati elettronici; vi) creare nuovi meccanismi di incentivazione e penalità.

Parole chiave: studi post-marketing, dispositivi medici, disegno dello studio.

Conflitto d'interesse: Nessuno.

Riferimento bibliografico: Cipriani A, et al. Generating comparative evidence on new drugs and devices after approval. *Lancet*. 2020;395(10228):998-1010.

Generazione di prove comparative su nuovi farmaci e dispositivi medici, prima della loro approvazione

A cura della Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze)

Negli ultimi 10 anni, è arrivato sul mercato un numero incredibile di nuovi farmaci e dispositivi medici; alcune di queste nuove terapie hanno migliorato significativamente la vita dei pazienti come nel caso dell'imatinib per la leucemia mieloide cronica, in altri casi i nuovi farmaci hanno mostrato profili rischio-beneficio diversi da quelli previsti e sono stati ritirati dal mercato. Anche per i dispositivi medici ci sono stati casi di ritiro dal mercato a causa di gravi problemi di sicurezza come ad esempio gli importanti effetti avversi causati dalla maglia pelvica e da impianti contraccettivi metallici. L'ingresso sul mercato di un numero sempre maggiore di nuovi farmaci e dispositivi potrebbe ulteriormente complicare il processo decisionale in mancanza o scarsa presenza di dati comparativi sul profilo rischio beneficio dei nuovi prodotti rispetto ai preesistenti.

Gli autori hanno esaminato la disponibilità di dati comparativi di efficacia dei nuovi prodotti e analizzato l'attuale normativa, illustrando l'iter di approvazione di nuovi medicinali e dispositivi medici. Scopo dell'articolo è stato quello di proporre strategie volte a migliorare la disponibilità futura di dati comparativi, al momento del ingresso sul mercato di nuovi farmaci e dispositivi, suggerendo alcuni principi chiave, relativi allo sviluppo di dati comparativi, nel caso in cui esistano più opzioni terapeutiche per trattare la stessa condizione.

Si stima che fino al 2010, meno della metà dei farmaci approvati negli Stati Uniti e in Europa era stato soggetto ad uno studio comparativo con un prodotto già preesistente in terapia. Dopo la raccomandazione EMA, tra il 2015 e il 2018, di effettuare prove con comparatori attivi, la proporzione annuale di nuovi farmaci con almeno uno studio clinico con comparatore attivo al momento dell'approvazione, è passata da circa un quarto alla metà. La mancanza di dati comparativi può essere legata alle differenze di efficacia, sicurezza o costo. Tuttavia, anche quando questo è possibile, non sempre si sceglie come comparatore, la migliore opzione disponibile o la si usa a dosi più basse di quelle raccomandate. La generazione di prove comparative è ancora più scarsa nel caso dei dispositivi medici anzi, negli Stati Uniti, anche il percorso normativo più rigido per i dispositivi ad alto rischio, ammette un singolo studio clinico, senza gruppo di controllo. I dati relativi all'Europa non sono disponibili ma il nuovo regolamento sui dispositivi medici consentirà l'accesso a queste informazioni attraverso un database che dovrebbe essere disponibile dal 2022. L'introduzione di processi più veloce di revisione e approvazione di nuovi farmaci e, negli Stati Uniti, anche per i dispositivi medici ad alto rischio, ha come obiettivo quello di consentire un accesso più rapido a nuovi prodotti per la cura di malattie per le quali non esiste trattamento. Tuttavia, il numero di farmaci che beneficiano di programmi accelerati è aumentato enormemente e negli Stati Uniti, più di tre quarti dei nuovi farmaci è stato approvato attraverso tali programmi. Farmaci entrati sul mercato tramite programmi accelerati hanno maggiore probabilità di essere oggetto di segnalazioni di farmacovigilanza, di aggiornamenti del foglietto illustrativo e persino di ritiro

dal mercato. Sono prodotti spesso sperimentati su campioni di dimensioni inferiori, all'interno di studi clinici a volte non randomizzati o non in cieco, con follow-up più brevi e, spesso, utilizzando marcatori di efficacia invece che risultati clinicamente rilevanti. Se l'uso di biomarcatori di efficacia riduce durata, dimensioni e costo dei trial clinici, non sempre però possono essere considerati predittori convalidati di risultati clinici a lungo termine. Infine, un programma di sviluppo accelerato riduce ulteriormente la possibilità di effettuare analisi comparative del rapporto rischio/beneficio fra i nuovi farmaci e dispositivi rispetto a quelli già esistenti.

Medici e pazienti spesso sopravvalutano la qualità e la quantità di prove a supporto dei nuovi trattamenti e anche i media contribuiscono ad aumentare le aspettative sui nuovi farmaci. A complicare ulteriormente lo scenario è l'utilizzo da parte delle agenzie regolatorie di termini come breakthrough therapies, negli Stati, e priority medicines, in Europa, nel caso di prodotti che seguono un percorso di valutazione accelerata. I requisiti di prova richiesti per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei nuovi trattamenti hanno importanti implicazioni per la ricerca condotta sui nuovi farmaci e dispositivi. Approvare infatti farmaci e dispositivi ad alto rischio sulla base di studi controllati verso placebo o in gruppo singolo, disincentiva i produttori dall'investire in studi clinicamente utili, sul comparatore attivo. Continuando ad approvare nuovi farmaci e dispositivi ad alto rischi, sulla base di dati limitati e deboli può avere inoltre conseguenze negative per la salute e l'economia. Si espongono i pazienti a trattamenti senza prove attendibili di beneficio e, da un punto di vista economico, i sistemi sanitari pagano per prodotti costosi quando alternative più economiche potrebbero funzionare altrettanto bene, riducendo le risorse disponibili per servizi e trattamenti realmente più convenienti.

Quali sono le possibili strategie per incentivare le industrie farmaceutiche e produttrici di dispositivi medici a generare dati comparativi? Attualmente, il foglietto illustrativo o l'etichettatura del prodotto non include dichiarazioni su ciò che è o non è noto riguardo ai benefici e ai rischi del nuovo farmaco rispetto al preesistente. La prima raccomandazione è quindi relativa alla maggiore trasparenza sulla disponibilità di dati comparativi attraverso una etichettatura/ foglietto illustrativo che riferisca, in linguaggio non tecnico, se sono stati condotti o meno studi comparativi al momento dell'approvazione (ad es. "questo farmaco/dispositivo non è stato testato con altri farmaci/dispositivi indicati per la stessa condizione). Una seconda raccomandazione è l'uso più selettivo dei programmi accelerati. L'accesso a questo tipo di programmi dovrebbe essere riservato ad un numero limitato e ben definito di casi. Terza raccomandazione è l'uso routinario di comparatori attivi. Per l'approvazione di nuovi farmaci e dispositivi dovrebbero essere utilizzati, in modo sistematico, trial clinici randomizzati con comparatori attivi. Per compensare l'ulteriore costo del braccio sperimentale rappresentato dal comparatore ma anche per aumentare l'efficienza dello studio, si potrebbero utilizzare i registri clinici come braccio "virtuale" per raccogliere i dati di efficacia/rischio del comparatore attivo.

Un quarto suggerimento è quello di usare meta-analisi di rete, progettate in modo prospettico cioè che prendano in esame un insieme predeterminato di trial con disegni sperimentali sostanzialmente simili. Questo porterebbe a considerare e progettare ogni studio come parte di una ricerca in evoluzione, partecipe di future meta-analisi di rete. Ultima raccomandazione è quella di rendere le prove di efficacia comparativa, un criterio esplicito per le decisioni su prezzi e rimborsi. Oggi non c'è nessuna associazione tra il prezzo di lancio di un nuovo prodotto, fissato dal produttore, e il beneficio comparativo che offre; aziende che dimostrano la superiorità dei loro prodotti rispetto allo standard attuale di cura, potrebbero imporre prezzi o livelli di rimborsabilità più elevati al contrario di farmaci e dispositivi che non dimostrano un vantaggio aggiuntivo.

Al momento dell'approvazione all'immissione in commercio, meno della metà dei nuovi farmaci aveva dati comparativi rispetto ai trattamenti esistenti. Anche quando esistono prove con un comparatore attivo, la mancanza di dati significativi rende impossibile guidare la scelta terapeutica nella pratica clinica e nella politica sanitaria.

Gli autori propongono cinque principi chiave per incentivare le industrie farmaceutiche e produttrici di dispositivi medici a generare dati comparativi: i) la trasparenza, cioè informare pazienti e medici attraverso il foglietto illustrativo, sull'esistenza di dati comparativi relativi ai nuovi prodotti; ii) un uso più selettivo e ristretto dei programmi accelerati di revisione e

approvazione di nuovi farmaci; iii) un uso routinario di comparatori attivi all'interno dei trial clinici; iv) uso di meta-analisi di rete, progettate in modo prospettico e che prendano in esame insiemi predeterminati di trial, progettati con approccio olistico cioè come parte di una ricerca in evoluzione; v) eseguire prove di efficacia comparativa, che possono essere impiegate come comprovato beneficio additivo nei processi decisionali su prezzi e rimborsi di nuovi farmaci e dispositivi medici.

Parole chiave: comparatore attivo, programmi accelerati, meta-analisi di rete.

Conflitto d'interesse: Alcuni Autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da industrie farmaceutiche.

Riferimento bibliografico: Naci H et al., 2020. Generating comparative evidence on new drugs and devices before approval. *BMJ Lancet* 2020;395:986-97.

Impianto cocleare nell'adulto

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno)

La perdita di udito rappresenta oggi un'importante disabilità spesso correlata all'invecchiamento. Secondo l'Oms oltre il 5% della popolazione mondiale, pari a circa 466 milioni di persone, soffre di ipoacusia ma si stima che, entro il 2050, più di 900 milioni di persone (cioè 1 su 10) avrà una perdita uditiva disabilitante. L'ipoacusia è ormai riconosciuta come una patologia che induce insorgenza di depressione, isolamento sociale, perdita di autonomia e disfunzioni neurocognitive. Per questo è nata la crescente esigenza di prevenzione, diagnosi precoce e trattamento della perdita di udito. L'utilizzo di dispositivi fornisce di solito beneficio mediante una procedura ambulatoriale a rischio relativamente basso che generalmente porta a miglioramenti nella comprensione del parlato e nella qualità di vita. Tuttavia, esiste un sottoinsieme di pazienti con una maggiore compromissione che potrebbe trarre beneficio da un impianto cocleare. Purtroppo, una bassissima percentuale di soggetti con ipoacusia viene sottoposto a questo intervento a causa della mancata divulgazione di informazione e non conoscenza dei criteri approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'accesso a questo tipo di impianto.

Scopo della presente review è stato descrivere le caratteristiche cliniche dell'ipoacusia, riportare gli attuali criteri per l'impianto cocleare nell'adulto e delineare agli avanzamenti tecnologici di questi impianti con i relativi risultati chirurgici ed effetti audiologici attesi.

L'ipoacusia viene diagnosticata e classificata mediante il test di audiometria a tono puro con il quale si accerta la soglia di decibel di intensità più bassa che viene udita, o mediante il test di riconoscimento delle parole con cui si valuta la capacità di una persona di riconoscere un elenco di parole monosillabiche. Tra i fattori di rischio di perdita dell'udito, sono elencati l'età avanzata, l'esposizione a rumori ripetuti e/o a farmaci ototossici. Questi fattori conducono, nella maggior parte dei casi, al danneggiamento delle cellule ciliate della coclea le quali perdono, quindi, la capacità di trasdurre l'energia acustica in un potenziale d'azione neurale, successivamente elaborato dal sistema nervoso centrale e percepito come discorso comprensibile. Su questi fondamenti si basa una parte dell'attuale ricerca scientifica mirata alla rigenerazione di tali cellule cocleari mediante cellule staminali. Attualmente, però, non vi sono trattamenti farmacologici né chirurgici approvati dalla FDA per il ripristino dell'udito neurosensoriale. La gestione clinica si basa su programmi di prevenzione e riabilitazione o su impianti cocleari, se suggeriti dai risultati del test audiometrico e dalle esigenze di ascolto quotidiano. In pratica i pazienti, che hanno accumulato punteggi pari a $\geq 60\%$ nel test di riconoscimento delle parole, ≤ 70 decibel a basse frequenze e ≤ 90 decibel alle alte frequenze, ottengono maggiori vantaggi dai comuni apparecchi acustici. Tuttavia, in pazienti con scarso riconoscimento vocale e più marcata perdita dell'udito neurosensoriale bilaterale il solo mezzo efficace è rappresentato dall'impianto cocleare. Infatti, mentre gli apparecchi uditivi funzionano amplificando i suoni, gli impianti cocleari bypassano le cellule ciliate non funzionali o mancanti, stimolando direttamente il ganglio del nervo cocleare distale, migliorando udibilità e

riconoscimento vocale. La scelta di ricorrere all'impianto cocleare richiede attente valutazioni da parte di un audiologo ed un chirurgo. Nel primo caso sarà necessario appurare che il paziente riceverà maggiori benefici rispetto all'utilizzo del semplice apparecchio acustico, nel secondo caso dovranno essere garantite sicurezza e fattibilità in merito all'operazione. In genere, durante un intervento di impianto cocleare unilaterale, i rischi perioperatori sono relativamente bassi, tanto che diversi centri eseguono regolarmente tali impianti anche su neonati. Spesso si sceglie di eseguire tale operazione nell'orecchio con il maggior grado di perdita di udito e di utilizzare un apparecchio acustico nell'orecchio controlaterale durante l'adattamento al nuovo impianto, in questo modo è possibile far riprendere ai pazienti le comuni attività sociali anche dopo 5-10 giorni dall'intervento, poiché l'impianto cocleare non è in genere attivo prima di 2-4 settimane. I dispositivi approvati dalla FDA sono tutti provvisti di una parte esterna, composta da microfono, batteria, processore del suono e bobina di trasmissione, e una parte interna, costituita da bobina del ricevitore di radiofrequenza, stimolatore a microprocessore ed elettrodo multicanale. Questi dispositivi garantiscono il controllo preciso del tono attraverso l'alterazione del tasso di stimolazione e la distribuzione spaziale di stimolazione lungo l'asse tonotopico della coclea. L'intensità del suono è controllata modificando l'ampiezza e la durata dell'impulso ad ogni singolo contatto dell'elettrodo. Le aziende stanno lavorando per creare componenti esterni dell'impianto cocleare sempre più miniaturizzati che possano essere nascosti sotto i capelli di media o lunga lunghezza. Inoltre, praticamente tutti gli attuali processori del suono sono in grado di integrarsi con la tecnologia Bluetooth degli smartphone, offrire programmi specifici per diversi ambienti di ascolto, e utilizzare involucri resistenti all'acqua oppure essere rimossi in caso di contatto con l'acqua. A partire da giugno 2019, la FDA ha approvato gli impianti cocleari con magneti che sono sicuri per la diagnostica con risonanza magnetica di intensità fino a 3 Tesla. La percentuale di complicanze in seguito ad intervento di impianto cocleare è risultata pari al 12,8% (964 su 7513 pazienti), e comprende infezione della ferita nell'1,9% dei pazienti (104 su 5556), ematoma nell'1,1% (85 su 7513), dolore cronico nell'1,7% (49 su 2889), sintomi vestibolari persistenti nel 2,2% (102 di 4664) e paralisi permanente del nervo facciale nello 0,1% (7 su 8779). Il rischio di meningite postoperatoria è stato associato a un'età <6 anni (quando l'otite media ricorrente è prevalente) anche se i moderni dispositivi abbattano questo rischio allo 0,1% (5 su 7167). Un guasto totale del dispositivo che richiede reimpianto è stato riportato nell'1,9% dei casi (125 di 6461). Una recente meta-analisi (Otol Neurotol 2014;35(10):e256) ha dimostrato che l'udito di pazienti adulti con impianti cocleari aventi un elettrodo di lunghezza convenzionale (186 pazienti in 13 studi), è stato completamente preservato nel 27,4% dei casi e parzialmente conservato nel 25,3%. Quindi, oltre al miglioramento della tecnica chirurgica e delle specifiche degli elettrodi, la ricerca si sta concentrando anche sull'inserimento automatico dell'elettrodo, su elettrodi a eluizione di glucocorticoidi e a feedback elettrofisiologico intraoperatorio in tempo reale. Come accorgimento da prendere nel primo anno post-intervento chirurgico si suggerisce ai pazienti di partecipare a sessioni di programmazione del dispositivo al fine di imparare a regolare la qualità e il volume del suono per migliorare il riconoscimento vocale. Generalmente la percezione del parlato migliora marcatamente nei primi 6 mesi di utilizzo dall'impianto cocleare con continui progressi fino a 3 anni. Al di là dei benefici percettivi, l'acquisizione di una consapevolezza del suono ambientale determina una maggior sicurezza ed autonomia personale, alleviando possibili paure, come il non sentire l'allarme di un incendio, o il traffico, un campanello o altro.

In conclusione, la perdita dell'udito è spesso considerata come un processo marginale o indotto dell'invecchiamento piuttosto che un importante rischio per la salute che giustifica il trattamento. I pazienti, che faticano a comprendere le parole nell'ambiente di tutti i giorni nonostante l'uso di apparecchi acustici, possono trarre beneficio dall'impianto cocleare. L'età e le condizioni mediche coesistenti generalmente non precludono la chirurgia d'impianto cocleare che risulta efficace nella maggior parte dei pazienti adulti con miglioramenti clinicamente significativi nel riconoscimento vocale e nella qualità di vita. Aspetti come esito variabile, mantenimento dell'udito naturale dopo l'intervento chirurgico, e potenziale ruolo degli apparecchi acustici e degli impianti cocleari nel mitigare il rischio di demenza tardiva, rappresentano al momento le più importanti aree della ricerca sperimentale e clinica.

Parole chiave: ipoacusia, impianto cocleare, dispositivo acustico

Conflitto d'interesse: L'autore dichiara di aver ricevuto compensi dalle aziende Advanced Bionics e Stryker e rimborsi da Cochlear Americas, MED-EL, e Oticon Medical.

Riferimento bibliografico: Carlson M.L. Cochlear Implantation in Adults. N Engl J Med. (2020) 382(16):1531-1542. doi: 10.1056/NEJMra1904407.

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/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Emiliano Cappello (Università di Pisa) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Era Gorica (Università di Pisa) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)



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.

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 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/>, 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
