



Carissimi amici,

rieccoci dopo un pò di attesa ad un appuntamento abituale e spero ben accetto.

La ripresa delle attività è ormai avvenuta da un pezzo, ci apprestiamo ad affrontare le fatiche (ma anche le gioie) invernali con rinnovato spirito.

Vi invio alcuni articoli degni di interesse....sapete che sono tantissimi e non è per nulla facile scegliere perché moltissimi di essi sono meritori di essere sottoposti alla vostra attenzione.

Ringrazio come sempre il collega **Ciro Manzo**, attento ed acuto osservatore, che mi ha girato un articolo su alcuni case reports di eventuali insorgenze di torsioni di punta legate all'uso di quetiapina. Vi ho allegato l'abstract, quanti di voi avessero piacere di avere l'articolo *in extenso* possono chiedermelo direttamente.

Vi auguro buon lavoro, un abbraccio a voi tutti.

Al prossimo appuntamento, a presto,

Pietro Gareri

## QUALI OBIETTIVI PORSI NEL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA NEI PAZIENTI ANZIANI ULTRAOTTANTENNI?

L'ipertensione arteriosa è una patologia molto comune nella popolazione anziana, in particolare in quella dei Paesi occidentali. Infatti, interessa più del 60% degli ultrasessantacinquenni e del 70% dei soggetti di età superiore agli 80 anni. Anche in età senile, come nell'adulto, l'ipertensione arteriosa è il principale fattore di rischio modificabile per ictus cerebrale e per scompenso cardiaco, svolgendo un ruolo considerevole anche nel predisporre all'insorgenza di cardiopatia ischemica, di insufficienza renale e di arteriopatia periferica. Spesso, però, gli anziani presentano più di una malattia cronica, deficit funzionali e deficit cognitivi, condizioni che possono influenzare la gestione clinica e terapeutica dei pazienti e che, pertanto, richiedono un'attenta valutazione per garantire cure adeguate per migliorare o mantenere la qualità della vita. In tale contesto, recentemente le linee guida per il controllo dell'ipertensione arteriosa hanno evidenziato, in assenza di deficit cognitivi e funzionali, l'importanza di un trattamento aggressivo nei pazienti

Classe	Livello	Evidenza
1A	1	++
1B	1	++
2	2	+
3	3	-
4	4	---

ultraottantenni. Ciononostante, mentre è già noto che i pazienti con età compresa tra 65 e 79 traggono grandi vantaggi da trattamenti che riducono la pressione arteriosa in modo adeguato, non è ancora chiaro se la riduzione dei valori di pressione arteriosa mediante un trattamento antipertensivo comporti benefici significativi anche nel paziente ultraottantenne. Questo dubbio deriva dal fatto che i medici sono cauti nell'attuare un trattamento antipertensivo aggressivo in persone con più di 80 anni per il timore di effetti collaterali che, in presenza di comorbidità e deficit funzionali, possono portare a danni irreversibili. Questo atteggiamento ha fatto sì che solo 1/3 degli uomini e 1/4 delle donne con età >80 anni abbiano la pressione arteriosa sotto controllo. Tuttavia, recentemente, un Consensus di esperti - convocato dall'American College of Cardiology (ACC) e dall'American Heart Association (AHA) - ha definitivamente approvato un trattamento antipertensivo più aggressivo anche per pazienti ultraottantenni. Questo atteggiamento deriva dalla analisi dei dati provenienti da due studi clinici: l'**HYVET (the Hypertension in the Very Elderly Trial)** e **ACCOMPLISH (the Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial)**. Questi studi hanno evidenziato che i benefici della terapia antipertensiva riguardano anche i pazienti anziani ultraottantenni affetti da ipertensione sistodiastolica o sistolica isolata, in termini di riduzione sia della morbilità che della mortalità per ictus e per malattie cardiovascolari, nonché di una lieve diminuzione della mortalità globale. In questa fascia di pazienti, la terapia deve essere condotta con particolare cautela e gradualità e deve tenere conto delle comorbidità e dei deficit funzionali e cognitivi: deve, cioè, differenziare l'anziano sano dall'anziano "fragile". In ogni caso, da questi studi si evince che la riduzione della pressione arteriosa nei pazienti ultraottantenni riduce la

MODIFICHE DELLO STILE DI VITA
<ul style="list-style-type: none"> <li>una limitazione dell'apporto di sodio;</li> <li>un incremento dell'apporto di calcio e di potassio con la dieta, soprattutto mediante un aumento del consumo di frutta e verdura;</li> <li>una riduzione dell'apporto calorico nei soggetti obese in sovrappeso;</li> <li>una riduzione del consumo di grassi totali e saturi;</li> <li>l'abolizione dell'introito di alcol o una limitazione dello stesso a non più 20-30 g al giorno;</li> <li>un incremento dell'attività fisica di tipo aerobico (cominciare almeno in 30-45 minuti di passeggiata o altro attività 3-5 volte la settimana);</li> <li>astensione dal fumo.</li> </ul>

mortalità e la morbilità nell'anziano (Tabella 1).

Tali benefici

riguardano pazienti, trattati farmacologicamente, con valori sistolici di partenza  $\geq 160$  mmHg e con target pressori sistolici  $<150$  mmHg ma non con target  $<140$  mmHg. Pertanto, la raccomandazione di ridurre la pressione arteriosa sistolica da valori  $\geq 160$  mmHg a valori  $<150$  mmHg è fortemente basata sulle evidenze. Tuttavia, nei pazienti con età  $<80$  anni, potrebbe essere considerato un trattamento antipertensivo con valori sistolici  $>140$  mmHg e come target valori  $>140$  mmHg, negli individui in salute e se il trattamento è ben tollerato. L'evidenza diretta dell'effetto del trattamento antipertensivo nella popolazione anziana ( $>80$  anni) mancava ancora nel 2007, quando furono preparate le linee guida ESH/ESC. La successiva pubblicazione dei risultati dello studio HYVET che confrontava il trattamento attivo (diuretico indapamide con l'ACE inibitore perindopril, se necessario) con il placebo

EFFETTI DELLA RIDUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA NEI PAZIENTI ULTRAOTTANTENNI:
• Riduce i decessi per tutte le cause del 21%
• Riduce gli ictus del 30%
• Riduce la mortalità per ictus del 38%
• Riduce la mortalità cardiaca del 23%
• Riduce l'insufficienza cardiaca del 64%

Tabella 2. Tratta da L'ipertensione arteriosa nell'anziano a cura di Giuseppe Baldozzani

negli ottantenni con sistolica  $\geq 160$  mmHg. Tale studio ha riportato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari e di tutte le cause di morte avendo come obiettivo valori sistolici  $<150$  mmHg (con valori in media di 144 mmHg). HYVET ha volutamente reclutato pazienti in buone condizioni fisiche e mentali ed escluso individui malati e fragili, che sono la maggioranza tra gli ottantenni; inoltre, ha escluso pazienti con ipotensione ortostatica clinicamente rilevante. Prima di iniziare una terapia farmacologica, il primo passo dovrebbe essere, quando possibile, quello di modificare lo stile di vita (Tabella 2). Tali misure non farmacologiche sono importanti in quanto, anche se a volte non consentono il target predisposto, possono rendere possibile la riduzione del numero e/o delle dosi dei farmaci antipertensivi e contenere il rischio cardiovascolare. Gli RCT (randomized controlled trial), che hanno mostrato effetti benefici del trattamento antipertensivo nei pazienti anziani, hanno utilizzato diverse classi di composti e quindi ci sono prove a favore di diuretici, beta bloccanti, calcio-antagonisti, ACE inibitori e sartanici. I tre trial sull'ipertensione sistolica isolata hanno utilizzato un diuretico o un calcio-antagonista (Tabella 3). Per quanto attiene alla terapia farmacologica, la scelta del farmaco da impiegare per iniziare il trattamento dipenderà dalla presenza di altri fattori di rischio, di segni di danno d'organo e di eventuali patologie associate. Una metanalisi prospettica ha messo a confronto i benefici dei diversi regimi antipertensivi nei pazienti con età inferiore o maggiore di 65 anni e ha confermato che non vi è alcuna evidenza che classi differenti sono diversamente efficaci nel più giovane rispetto al paziente più anziano.

## **Raffaele Marfella - Giuseppe Paolisso**

Dipartimento di Medicina,

Chirurgia, Scienze Neurologiche, Metaboliche e Geriatriche

Seconda Università di Napoli

## **INVITO ALLA CAUTELA PER LE ASSOCIAZIONI ANTIPERTENSIVI E AGENTI SUL RAS**

*Il comitato dell'EMA per la farmacovigilanza si pronuncia sulle combinazioni di antipertensivi agenti sul sistema renina-angiotensina: associare due qualsiasi delle tre classi dovrebbe richiedere cautele particolari, soprattutto in diabetici e nefropatici.*

LONDRA - Molta più cautela nell'utilizzare in combinazione sartani, Ace-inibitori o inibitori diretti della renina, anche con due farmaci alla volta; sarebbe questo in sostanza l'effetto delle nuove posizioni espresse dall'Agenzia europea per i farmaci, EMA (European Medicines Agency) sull'uso degli antipertensivi attivi sul sistema renina-angiotensina (RAS). Il comitato per la farmacovigilanza dell'ente, il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), ha emesso un parere secondo cui la combinazione di due molecole qualunque di queste classi non dovrebbe essere raccomandata, in particolare nei pazienti diabetici o con funzione renale ridotta.

La nuova presa di posizione segue la raccomandazione, già emessa nel 2012, di non associare l'inibitore diretto della renina con una delle altre classi per un aumento del rischio di danni alla funzione renale e di squilibri elettrolitici. La stessa raccomandazione, oltre che dall'EMA, era peraltro stata emessa anche dalla Food and Drug Administration, FDA. Ma il nuovo parere sembra muoversi in senso più restrittivo, dato che include anche le associazioni di sartani e Ace-inibitori.

Se indispensabile, aggiunge la nota, la combinazione di due classi di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina deve essere gestita dallo specialista con attenzione particolare al monitoraggio della funzione renale.

La revisione dei dati su rischi e benefici delle combinazioni che hanno portato al pronunciamento del PRAC è partita su segnalazione e richiesta dell'Agenzia italiana del farmaco, AIFA, precisa la nota dell'EMA. A breve il parere del PRAC sarà seguito dal pronunciamento del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'agenzia regolatoria europea, per l'adozione di eventuali misure dagli effetti pratici.

*Fonte: European Medicines Agency. PRAC recommends against combined use of medicines affecting the renin-angiotensin (RAS) system [press release]. April 11, 2014.  
EMA/196502/2014.*

## **IPONATREMIA DA ANTIDEPRESSIVI NELL'ANZIANO**

NEW YORK (Reuters Health) Sep 19 - Just over 9% of elderly patients taking antidepressants develop hyponatremia, but only a minority have the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) as an underlying mechanism, researchers from the Netherlands report.

Hyponatremia complicates treatment in some selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) users, with estimates ranging from 0.5% to 32%, the researchers write in *Maturitas*, online September 6. Less is known about the prevalence of hyponatremia in older patients using antidepressants.

Dr. Cyndie K. Mannesse from Vlietland Hospital in Schiedam and colleagues analyzed prospectively collected data from 345 elderly (>60 years old) patients who had been treated with antidepressants for at least four days.

Over a third (37%) used SSRIs, 23% used tricyclic antidepressants, 21% used mirtazapine, 10% used venlafaxine, 2% used monoamine oxidase inhibitors, and 7% used other antidepressants or combinations of antidepressants, the team found.

Thirty-two patients (9.3%) had hyponatremia possibly or probably related to antidepressant therapy. The prevalence of antidepressant-related hyponatremia was 11.5% for tricyclic antidepressant users, 10.2% for SSRI users, 8.6% for venlafaxine users, and 5.6% for mirtazapine users.

Independent risk factors for hyponatremia on multivariate analysis included a history of hyponatremia, weight below 60 kg, and symptoms of psychosis (in most patients as part of depression).

The ADH/osmolality relationship was normal in 19 of 23 hyponatremic patients who had normal ADH levels as well as in 11 patients classified as having hyponatremia due to SIADH and/or possible SIADH.

"Almost all of the patients with serum sodium levels >135 mM had a normal ADH response," the researchers note.

"Although SIADH is often considered the main mechanism of this adverse reaction to antidepressants, it was the cause in a minority of patients with hyponatremia in our study," they conclude. "Instead, nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis was a more common cause, probably as a result of an increase in the sensitivity of the kidney to ADH."

"This finding has consequences for the treatment of hyponatremia, especially when it is not possible to stop the antidepressant or when fluid restriction or switching antidepressants is ineffective," they add. "When nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis is present, additional treatment

with vasopressin antagonists will be ineffective because these drugs only work in the presence of unsuppressed ADH, as found in SIADH."

## I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NEGLI ANZIANI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE. I DATI PRINCIPALI DI EFFICACIA E SICUREZZA.

Il 58° Congresso Nazionale della SIGG, tenutosi a Torino nel Novembre 2013, ha dedicato molto spazio alle più frequenti tematiche cardiologiche nell'anziano. Un particolare interesse hanno suscitato gli interventi relativi ad una nuova gestione della fibrillazione atriale (FA) con i nuovi anticoagulanti orali (NAO), recentemente entrati a pieno regime di rimborsabilità in Italia. Le letture dei Professori Marchionni, Agnelli e Taddei hanno permesso di mettere a fuoco i principali aspetti clinici e farmaco-economici necessari ad una gestione ottimale della terapia nel paziente affetto da fibrillazione atriale: tale patologia, di cui si valuta una prevalenza tra il 10 ed il 15% negli ultrasessantenni, rappresenta uno dei principali problemi cardiologici dell'anziano, è ad elevato rischio di stroke cardioembolico e contribuisce a circa un terzo degli ictus ischemici nei pazienti anziani, con conseguenze funzionali particolarmente importanti e con una maggiore mortalità rispetto ad altri ictus ischemici a diversa patogenesi. L'efficacia della terapia anticoagulante orale nella prevenzione dell'ictus cardioembolico è ben documentata da diversi studi, randomizzati

e osservazionali, negli anziani affetti da

INDICAZIONE	EFFICACIA	SICUREZZA
Prevenzione degli ictus ischemici e di embolia sistemica, infarto miocardico e ischemia periferica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	Almeno paragonabile all'aspirina e al warfarin. Riduzione del 20-30% del rischio di ictus ischemico e di embolia sistemica, infarto miocardico e ischemia periferica	Almeno paragonabile all'aspirina e al warfarin. Riduzione del 20-30% del rischio di sanguinamenti maggiori e di emorragie intracraniali
Prevenzione degli ictus ischemici e di embolia sistemica, infarto miocardico e ischemia periferica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare	Paragonabile al warfarin. Riduzione del 20-30% del rischio di ictus ischemico e di embolia sistemica, infarto miocardico e ischemia periferica	Paragonabile al warfarin. Riduzione del 20-30% del rischio di sanguinamenti maggiori e di emorragie intracraniali

Tabella 7. Principali informazioni evidenti di base con i nuovi anticoagulanti orali

FA.

Inoltre, le evidenze della letteratura

dimostrano chiaramente un beneficio "netto" della terapia anticoagulante orale rispetto al trattamento antiaggregante con aspirina, evidente cioè anche quando si considerino complessivamente gli eventi ischemici cerebrali prevenuti, al netto dei sanguinamenti associati alla terapia anticoagulante orale. Questo beneficio appare significativamente più evidente nei pazienti a maggior rischio cardioembolico e nei più anziani (età >80 anni). Nonostante queste evidenze favorevoli, la terapia anticoagulante orale con warfarin è notevolmente sottoutilizzata proprio nei pazienti anziani con fibrillazione atriale, per diverse ragioni, tra le quali il timore - da parte del Medico - di un maggior rischio di sanguinamenti e di traumi da caduta in età avanzata e la difficoltà - da parte dei pazienti - ad affrontare una terapia che richiede un periodico monitoraggio ematico. Inoltre, a dispetto dei benefici documentati nei trial clinici, nel mondo clinico reale, gli eventi avversi, principalmente emorragici, legati a warfarin, rappresentano tuttora la prima causa iatrogena di accesso in ospedale. I nuovi anticoagulanti orali (l'inibitore diretto della trombina, dabigatran, e gli inibitori del fattore Xa, apixaban e rivaroxaban) sono stati testati in studi di confronto di non-inferiorità rispetto a warfarin in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Nello **studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy trial)**, il dabigatran, impiegato alla dose di 150 mg/bid, ha ridotto l'incidenza di stroke ischemici, senza un significativo aumento di sanguinamenti, mentre alla dose di 110 mg/bid ha dimostrato di essere equivalente a warfarin nella prevenzione degli eventi cardioembolici; entrambe le dosi si associavano,

peraltro, ad una riduzione significativa dei sanguinamenti intracranici rispetto a warfarin. Nello studio **ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)**, il rivaroxaban, in monodose giornaliera da 20 mg (15 mg se clearance creatinica 30-50 ml/min), ha dimostrato efficacia simile al warfarin nella prevenzione degli eventi cardioembolici, con una minor incidenza di sanguinamenti fatali e intracranici. Infine, l'apixaban (5 mg bid, 2.5 mg bid nei pazienti con almeno due fra: età >80 anni, peso corporeo <60 kg, creatinina >1.5 mg/dl), nello studio **ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)**, ha dimostrato efficacia superiore a warfarin nella prevenzione di stroke ed embolismo sistemico, con una minor mortalità totale ed una minore incidenza di sanguinamenti. In un altro studio, l'**AVERROES (A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation)**, l'apixaban è stato confrontato con ASA in pazienti con fibrillazione atriale "non candidabili" a terapia anticoagulante ed ha dimostrato una riduzione significativa del 55% del rischio di stroke o embolismo sistemico senza un significativo aumento dei sanguinamenti. Efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali non sembrano differire nei soggetti anziani, sebbene cautele - per lo più legate alla riduzione della funzionalità renale - richiedano aggiustamenti di dose con tutti i farmaci testati (Tabella 1). Non esistono, al momento, confronti diretti fra le singole molecole e, pertanto, eventuali differenze di efficacia o sicurezza possono essere desunte solo da confronti indiretti che tengano conto delle profonde differenze nelle caratteristiche dei pazienti afferenti ai vari studi. Recenti metanalisi di RCT (randomized controlled trial) sembrano indicare che i nuovi anticoagulanti orali riducono la mortalità totale e cardiovascolare, gli stroke, gli embolismi sistemici ed i sanguinamenti maggiori e intracranici. Questi risultati incoraggianti dovranno essere confermati nei registri osservazionali post marketing nei pazienti del mondo clinico reale. Dati preliminari farmaco-economici sembrano indicare che, quando si computino anche i costi indiretti legati al monitoraggio ed agli eventi prevenuti, i nuovi anticoagulanti orali possano essere costo-efficaci rispetto a warfarin, se usati in modo coerente alle attuali raccomandazioni cliniche. Essi non richiedono il monitoraggio laboratoristico, ma una più rigorosa aderenza alla terapia. Controlli periodici della funzionalità renale sono comunque opportuni, soprattutto in condizioni intercorrenti di alterate condizioni emodinamiche. Non disponiamo attualmente di antidoti specifici per i nuovi anticoagulanti, per cui attualmente vi è un consenso internazionale su misure di supporto generali da adottarsi in relazione alla gravità del sanguinamento (Figura



1). In conclusione, i nuovi anticoagulanti orali rappresentano un'importante alternativa a warfarin per la terapia anticoagulante nei pazienti anziani con fibrillazione atriale, soprattutto sotto il profilo della sicurezza nei confronti dei sanguinamenti intracranici. Sebbene i costi "diretti" del farmaco siano nettamente superiori rispetto alla terapia convenzionale con warfarin, alcuni dati preliminari sembrano giustificarne un impiego ragionevole sotto il profilo farmaco-economico. L'aderenza alla terapia ed un attento monitoraggio clinico e strumentale appaiono cruciali ai fini della efficacia e della sicurezza della terapia. L'auspicio è che la disponibilità di nuovi

farmaci più maneggevoli ed apparentemente più sicuri di warfarin, che non richiedano un controllo periodico della coagulazione, permetta ad un maggior numero di pazienti anziani con fibrillazione atriale di essere trattati adeguatamente e con ragionevoli margini di sicurezza con un farmaco anticoagulante, al fine di ridurre il rischio di stroke cardioembolico e delle sue devastanti conseguenze cliniche e funzionali.

**Giancarlo Isaia - Mario Bo**

Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso

Città della Salute e della Scienza Ospedale Molinette, Torino

**QUETIAPINA, PROLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO QTc E TORSADE DE  
POINTES: UNA REVIEW DI CASE REPORTS**

*Ther Adv Psychopharmacol* 2014, Vol. 4(3) 130–138

Mehrul Hasnain, W. Victor R. Vieweg, Robert H. Howland, Christopher Kogut, Ericka L. Breden Crouse, Jayanthi N. Koneru, Jules C. Hancox, Geneviève C. Digby, Adrian Baranchuk, Anand Deshmukh and Ananda K. Pandurangi

**Abstract:** Recently, both the manufacturer of quetiapine and the US Food and Drug Administration warned healthcare providers and patients about quetiapine-induced QTc interval prolongation and *torsade de pointes* (*TdP*) when using this drug within the approved labeling.

We reviewed the case-report literature and found 12 case reports of QTc interval prolongation in the setting of quetiapine administration. There were no cases of quetiapine-induced *TdP* or sudden cardiac death (SCD) among patients using quetiapine appropriately and free of additional risk factors for QTc interval prolongation and *TdP*. Among the 12 case reports risk factors included female sex (nine cases), coadministration of a drug associated with QTc interval prolongation (eight cases), hypokalemia or hypomagnesemia (six cases) quetiapine overdose (five cases), cardiac problems (four cases), and coadministration of cytochrome P450 3A4 inhibitors (two cases). There were four cases of *TdP*. As drug-induced *TdP* is a rare event, prospective studies to evaluate the risk factors associated with QTc prolongation and *TdP* are difficult to design, would be very costly, and would require very

large samples to capture *TdP* rather than its surrogate markers. Furthermore, conventional statistical methods may not apply to studies of *TdP*, which is rare and an 'outlier' manifestation of QTc prolongation. We urge drug manufacturers and regulatory agencies to periodically publish full case reports of psychotropic drug-induced QTc interval prolongation, *TdP*, and SCD so that clinicians and investigators may better understand the clinical implications of prescribing such drugs as quetiapine.

**CASE**

**UN CASO DI BALBUZIE LEGATO A TOSSICITÀ DA LITIO**

An 86-year-old female nursing home resident was typically described by the nursing staff as alert, pleasant, and conversant, although disoriented to time and place at times. She was frequently seen in the hallways, often breaking into song with her melodious voice. Her past medical history was significant for dementia, epilepsy, and bipolar disorder, for which she took lithium carbonate. One day, she complained to her nurse that she had been stuttering, finding it

difficult to complete a sentence, as well as sing. This persisted for 3 more months until a lithium level was checked, and came back elevated at 2.0 mmol/L (0.6 to 1.2 mmol/L). Lithium carbonate was promptly stopped and after about 2 weeks, her stuttering had completely resolved. We found considerable interest in this case, as lithium has rarely been associated with drug-induced stuttering. We reviewed drug-induced stuttering, enumerated the medications implicated in various case reports, and discussed its mechanisms and management.

## **DUAL ANTIBIOTIC TREATMENT BEST FOR MODERATELY SEVERE PNEUMONIA**

By Megan Brooks  
October 07, 2014

NEW YORK (Reuters Health) - Dual antibiotic therapy is needed for patients hospitalized with moderately severe community-acquired pneumonia (CAP), suggests a randomized controlled trial. The study team tried and failed to demonstrate noninferiority of a beta-lactam alone over a beta-lactam-macrolide combination in this patient population.

There is ongoing debate about optimal antibiotic therapy for patients hospitalized with CAP. North American guidelines currently advise dual antibiotic therapy that covers typical and atypical bacterial pathogens for all patients hospitalized for CAP (i.e., beta-lactam plus macrolide or fluoroquinolone monotherapy), while British guidelines reserve such therapy for moderately to severely ill patients.

Dr. Nicolas Garin, from Hopital Riviera-Chablais, Switzerland, and colleagues conducted an open-label, multicenter noninferiority trial of 580 patients admitted to six hospitals in Switzerland for moderately severe CAP. Patients were randomly allocated to receive monotherapy with a beta-lactam or dual therapy with a beta-lactam and a macrolide. *Legionella pneumophila* infection was diagnosed using urinary antigen testing, and macrolide therapy was added for patients in the monotherapy arm testing positive.

On hospital day 7, more patients in the monotherapy arm compared with the dual therapy arm had not reached clinical stability (the primary outcome: 41.3% vs 33.4%;  $p=0.07$ ). "The upper limit of the 1-sided 90% CI was 13.0%, exceeding the predefined noninferiority boundary of 8%," the authors say.

In subgroup analyses, patients infected with atypical pathogens (hazard ratio, 0.33) or with Pneumonia Severity Index (PSI) category IV (HR 0.81) were less likely to reach clinical stability with one antibiotic. Outcomes were similar in patients not infected with atypical pathogens (HR 0.99) or with PSI category I to III pneumonia (HR 1.06).

A smaller proportion of patients treated with dual therapy were readmitted at 30 days (3.1% vs 7.9%;  $p=0.01$ ), but none of the other secondary outcomes (mortality, ICU admission, complications, length of stay or pneumonia recurrence within 90 days) varied between the treatment arms.

In email to Reuters Health, Dr. Garin said, "I think the take home message is: for empiric treatment of CAP, beta-lactam monotherapy should be reserved for patients with PSI class I to III severity (or CURB-65 score 0-1). A macrolide should be combined with a beta-lactam for patients in PSI class IV or V or with a CURB-65 score > 1."

The study was published online October 6 in JAMA Internal Medicine.

In an editorial, Dr. Jonathan Lee and Dr. Michael Fine of the University of Pittsburgh School of Medicine in Pennsylvania say the evidence from this trial "pushes the pendulum further in favor of antibiotic therapy covering atypical and typical bacterial pathogens for patients hospitalized for CAP. Lessons learned from its design and results should inform future trials required to definitively settle this debate."

Until then, they conclude, "dual therapy should remain the recommended treatment for patients hospitalized for CAP."

JAMA Intern Med 2014.

**NEI PAZIENTI ANZIANI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE E CARDIOPATIA ISCHEMICA, LA TERAPIA ANTIARITMICA È STATA ASSOCIATA AD UN AUMENTO DELLE RIOSPEDALIZZAZIONE A 1 ANNO. INOLTRE, A LUNGO TERMINE, QUESTI PAZIENTI SONO AD ALTO RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE E MORTE**

**Fonte: Europace. 2014. [Epub ahead of print].**

Queste sono le conclusioni a cui sono giunti I ricercatori coordinati da Steinberg BA del Duke Center for Atrial Fibrillation di Durham, USA. La fibrillazione atriale (FA) e la malattia coronarica (CAD) sono patologie comuni nei pazienti più anziani, pertanto i ricercatori hanno voluto esaminare l'uso de farmaci antiaritmici e gli esiti clinici in questi pazienti. È stata analizzata la terapia antiaritmica e gli esiti in 1.738 pazienti più anziani ( $\geq 65$  anni) con FA e CAD presenti nel Duke Databank for cardiovascular disease. Gli end point primari erano la mortalità e riospedalizzazione a 1 e 5 anni. Complessivamente, il 35% dei pazienti ha ricevuto una terapia antiaritmica al basale, il 43% era di sesso femminile e il 85% erano bianchi. Era frequente una anamnesi positiva per infarto del miocardio (31%) e insufficienza cardiaca (41%). L'Amiodarone è stata la terapia antiaritmica più comune (21%), seguita da farmaci di Classe III (sotalolo 6,3%, dofetilide 2,2%). La persistenza di una terapia antiaritmica è stata bassa (35% a 1 anno). Dopo aggiustamenti, l'uso della terapia antiaritmica al basale non è stato associato con la mortalità ad 1 anno [HR 1.23, IC 95% 0,94-1,60] o mortalità cardiovascolare (HR aggiustato 1,27, 95% CI 0,90-1,80). Tuttavia, l'uso della terapia antiaritmica è stato associato con un aumento per tutte le cause di riospedalizzazione (HR aggiustato 1,20, IC 95% 1,03-1,39) e riospedalizzazione cardiovascolare (HR aggiustato 1,20, 95% CI 1,01-1,43) a 1 anno. Questa associazione non persiste a 5 anni; Da rimarcare che questi pazienti erano ad alto rischio di morte (55% per quelli > 75 e terapia antiaritmica) e per tutte le cause riospedalizzazione (87% per quelli > 75 e terapia antiaritmica) a 5

anni.