



Newsletter numero 57 del 01.05.2010

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

- Associazione tra affiliazione industriale e posizione sul rischio cardiovascolare del rosigitazone: revisione sistematica *cross-sectional*
- Blando verso rigoroso controllo della frequenza cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale. Lo studio RACE II (*Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II*)
- Emorragia durante il trattamento con warfarin associato a cotrimoxazolo e ad altri farmaci per le infezioni delle vie urinarie: uno studio basato sulla popolazione
- Sospensione di metotrexato dopo 6 vs 12 mesi nell'artrite idiopatica giovanile in remissione: i risultati di un RCT
- Migliorare la terapia in bambini affetti da asma non controllato e in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria: studio BADGER (*Best Add-on Therapy Giving Effective Responses*)
- Farmaci nuovi: efficacia superiore?
- Vitamine C ed E nella prevenzione delle complicanze dell'ipertensione in gravidanza
- Effetto di dutasteride sul rischio di cancro alla prostata: lo studio REDUCE (*Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events*)

- *Dispositivi medici in evidenza* -

- III Conferenza nazionale sui Dispositivi Medici
- Stent medicati semplici versus complessi per le lesioni alla biforcazione coronarica: lo studio BBC ONE (*British Bifurcation Coronary Study: Old, New, and Evolving Strategies*)
- Confronto sull'esito clinico tra stent medicato con zotarolimus e stent medicato con sirolimus in pazienti con infarto miocardico acuto con innalzamento del segmento ST

Associazione tra affiliazione industriale e posizione sul rischio cardiovascolare del rosiglitazone: revisione sistematica cross-sectional

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Il “caso rosiglitazone” è stato scatenato dalla pubblicazione di una metanalisi che mostrava un aumento significativo del rischio di infarto del miocardio correlato all’uso del farmaco nei pazienti diabetici. La comunità scientifica ha reagito con un numero enorme di lettere, commenti, nuove revisioni sistematiche e metanalisi pubblicate sia su riviste peer-reviewed che sulla stampa rivolta al pubblico. Queste pubblicazioni presentavano punti di vista differenti, talvolta diametralmente opposti, sulla sicurezza del rosiglitazone.

Nel 1995, si era verificata una contestazione simile a seguito della pubblicazione di alcuni studi che mettevano in discussione la sicurezza dei calcio-antagonisti. In questo caso, la controversia fu spiegata almeno in parte dalla presenza di conflitti di interesse degli autori con le aziende farmaceutiche. Altri studi successivi hanno confermato l’esistenza di un’associazione tra i finanziamenti delle industrie e le conclusioni di alcuni articoli scientifici.

Per tale ragione, nell’ultimo decennio sono stati rivolti numerosi sforzi alla messa a punto di procedure adeguate nell’ambito della gestione e della dichiarazione dei conflitti di interesse. Ad oggi, non è noto l’impatto di queste nuove procedure sulle opinioni espresse negli articoli scientifici. In particolar modo, l’influenza dei conflitti di interesse sulla controversia legata al rosiglitazone non è stata ancora chiarita.

È stata quindi effettuata una revisione sistematica al fine di esplorare una possibile associazione tra conflitti d’interesse di tipo economico degli autori degli studi e la loro opinione sulla correlazione tra uso di rosiglitazone e aumento del rischio di infarto del miocardio nei pazienti diabetici.

La ricerca degli studi eleggibili è stata effettuata il 10 aprile 2009 sulle banche dati Web of Science e Scopus. Nella revisione sistematica sono stati inclusi tutti gli articoli, compresi linee guida, revisioni, metanalisi, trial clinici, lettere, commenti ed editoriali, che discutevano del rischio di infarto miocardico da rosiglitazone.

Per ogni articolo, sono state rilevate tutte le informazioni relative alle connessioni finanziarie degli autori con le ditte farmaceutiche sia nel report originale che negli studi pubblicati entro i due anni successivi.

Gli studi sono stati classificati secondo la natura del conflitto di interesse e l’azienda farmaceutica. Le aziende prese in considerazione sono state: GlaxoSmithKline (ditta produttrice del rosiglitazone), Eli Lilly e Takeda (produttrici del pioglitazone) o ditte farmaceutiche di altri farmaci ipoglicemizzanti.

Gli studi, infine, sono stati classificati da due revisori indipendenti, in base alla posizione espressa dagli autori sul rischio di infarto miocardico da rosiglitazone e sulle raccomandazioni d’uso del farmaco, come “favorevoli” (se il rosiglitazone non veniva correlato ad aumento del rischio), “neutrali” o “non favorevoli”.

Sul totale dei 202 articoli considerati eleggibili per la revisione, 108 (53%) includevano una dichiarazione sui conflitti di interesse [9 su 10 (90%) articoli di ricerca originali, 39 su 91 (43%) lettere, editoriali o commenti e 60 su 101 (59%) revisioni, metanalisi o linee guida].

Un totale di 90 studi sui 202 complessivi (45%) era stato redatto da autori che avevano conflitti d’interesse rilevanti. Di questi 90 studi, 69 (77%) mostravano una dichiarazione ufficiale dei conflitti di interesse nell’articolo stesso, mentre nei rimanenti 21 (23%) la dichiarazione non era presente e le connessioni con le aziende farmaceutiche venivano dedotte da altre pubblicazioni.

In termini di rischio di infarto del miocardio associato a rosiglitazone, 31 (17%) dei 180 autori singoli mostravano pareri positivi sul rosiglitazone, 84 (47%) erano neutrali e 65 (36%) dimostravano un punto di vista negativo sulla sicurezza del farmaco. Per ciò che riguarda le

raccomandazioni d'uso, 26 autori erano favorevoli (uso continuativo raccomandato), 116 erano neutrali e 38 avevano un punto di vista sfavorevole.

Gli autori che avevano mostrato un punto di vista favorevole sul rosiglitazone erano maggiormente assoggettati a conflitti di interesse finanziari con aziende produttrici di ipoglicemizzanti in generale, ed in particolare con quelle che commercializzavano il rosiglitazone, rispetto agli autori che mostravano opinioni sfavorevoli sul rosiglitazone (RR 3.38; IC 95% 2.26-5.06 ed RR 4,29; 2.63-7.02, rispettivamente). Tra l'altro, è stata evidenziata una forte correlazione tra raccomandazioni favorevoli sull'uso del rosiglitazone e conflitti di interesse (RR 3.36; 1.94-5.83).

Gli autori con opinioni favorevoli sul rosiglitazone avevano maggiori connessioni finanziarie anche con le ditte produttrici del pioglitazone (RR 3.28; 1.88-5.73). Inoltre, gli autori di 25 (86%) dei 29 studi in cui veniva raccomandato l'uso del pioglitazone in sostituzione al rosiglitazone presentavano conflitti di interesse con le aziende produttrici del farmaco.

Quando venivano considerati come unità di analisi gli articoli piuttosto che gli autori, è risultato che l'86% (30/35) degli studi favorevoli era associato a conflitto di interesse rispetto al 18% (13/72) degli articoli negativi (RR 4.69; 2.84-7.72). I risultati erano sovrapponibili dopo restrizione agli articoli di opinione (RR 6.29; 2.15-18.38) o a quelli che focalizzavano la controversia sul rosiglitazone (RR 6.50; 2.56-16.53) o dopo confronto tra gli studi pubblicati prima e dopo gli avvisi sulla sicurezza del rosiglitazone emanati dalla Food and Drug Administration (RR 3.43; 0.99-11.82 ed RR 4.95; 2.87-8.53, rispettivamente).

Le inferenze presentate nella revisione sistematica sono limitate dalla natura osservazionale e descrittiva di questa evidenza. L'analisi non è stata in grado di valutare l'effetto della forza delle associazioni finanziarie (assegnando a queste relazioni una dimensione economica).

Considerato che non esistono banche dati formali dove vengano riportati i conflitti di interesse, i risultati dell'analisi potrebbero aver sottostimato la prevalenza delle connessioni finanziarie con le ditte farmaceutiche tra gli autori che si sono interessati della sicurezza del rosiglitazone.

Non è stato, inoltre, possibile valutare l'estensione del ghostwriting nelle pubblicazioni correlate al rosiglitazone.

In conclusione, la revisione sistematica ha individuato una chiara e forte associazione tra i punti di vista espressi negli studi sulla sicurezza del rosiglitazone ed i conflitti di interesse degli autori con le aziende farmaceutiche produttrici di glitazoni o altri farmaci ipoglicemizzanti.

La percentuale degli studi che mostravano una dichiarazione di conflitto di interesse è risultata inaspettatamente bassa.

Parole chiave: rosiglitazone, rischio cardiovascolare, revisione sistematica.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Wang AT et al. Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: cross sectional systematic review. *BMJ* 2010; 340: c1344.

Blando verso rigoroso controllo della frequenza cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale. Lo studio RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II)

A cura del Dott. Francesco Salvo

La fibrillazione atriale (FA) non è una condizione clinica benigna (*Fuster V et al. Circulation 2006;114:e257-e354*). Il controllo della frequenza cardiaca è il trattamento di prima linea della FA. Tuttavia è ancora poco chiaro quale sia il livello di controllo ottimale della frequenza e se un controllo più rigoroso rispetto ad uno più blando sia associato ad un miglioramento della prognosi (*Wyse DG et al. N Engl J Med 2002;347:1825-33; Van Gelder IC et al. N Engl J Med 2002;347:1834-40; Rienstra M et al. Int J Cardiol 2006;109:95-100; Van Gelder IC et al. Europace 2006;8:935-42 e Am Heart J 2006;152:420-6*).

L'obiettivo di questo trial clinico randomizzato di tipo prospettico, in aperto, era dimostrare la non inferiorità di un blando controllo della frequenza rispetto ad un controllo più rigoroso nella prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con FA permanente.

Lo studio è stato condotto in 33 centri olandesi e prevedeva i seguenti criteri di inclusione: pazienti con FA permanente da più di 12 mesi, età ≤ 80 anni, frequenza cardiaca a riposo di circa 80 battiti/minuto, uso corrente di anticoagulanti orali (o aspirina in mancanza di fattori di rischio per complicazioni tromboemboliche).

Durante la fase di aggiustamento delle dosi, i pazienti hanno ricevuto uno o più farmaci dromotropi negativi (es. beta bloccanti, calcio antagonisti non diidropiridinici, digossina), da soli o in associazione, fino al raggiungimento del target di frequenza cardiaca.

Il target di frequenza a riposo dei pazienti del gruppo a controllo blando era al di sotto dei 110 battiti/minuto, mentre quello del gruppo a controllo rigoroso al di sotto di 80 battiti/minuto e, durante l'esercizio fisico moderato, al di sotto di 110 battiti/minuto.

La frequenza a riposo veniva controllata in tutti e due i gruppi con elettrocardiogramma eseguito dopo 2-3 minuti di riposo in posizione supina, mentre solo nel gruppo a controllo rigoroso veniva misurata la frequenza dopo un test da sforzo in bicicletta, e veniva considerata la frequenza registrata in un periodo pari al 25% della durata massima dell'esercizio. Inoltre, solo nel gruppo a controllo rigoroso della frequenza, dopo il raggiungimento del target, i pazienti venivano monitorati con un Holter a 24 ore per escludere la presenza di bradicardia.

I pazienti sono stati seguiti ogni 2 settimane fino al raggiungimento del target di frequenza cardiaca e dopo 1, 2 e 3 anni.

L'outcome primario composito era costituito dalla mortalità da cause cardiovascolari, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, stroke, embolismo sistemico, sanguinamenti maggiori ed eventi aritmici quali sincope, tachicardia ventricolare grave (più di 30 secondi o che richiedesse cardioversione), arresto cardiaco, reazioni avverse da farmaci antiaritmici pericolose per la vita, impianto di un pacemaker o di un defibrillatore-cardioverter.

Gli outcome secondari includevano tutti gli eventi considerati nell'outcome primario, mortalità da tutte le cause, sintomi della FA e stato funzionale.

È stata inoltre effettuata un'analisi dei dati in base allo score di CHADS₂, uno score che misura il rischio di stroke in soggetti con FA, con un punteggio da 0 a 6, in cui lo zero rappresenta l'assenza di rischio (scompenso cardiaco, ipertensione, età ≥ 75 anni e diabete=1 punto ciascuno; precedente stroke o attacco ischemico transitorio=2 punti).

Lo studio ha reclutato 614 pazienti, 311 randomizzati al gruppo a controllo blando e 303 nel gruppo a controllo rigoroso. I gruppi erano sovrapponibili ad eccezione di una maggiore prevalenza di coronaropatie, uso di statine ed ipertensione diastolica nel gruppo a controllo blando.

Alla fine del periodo di aggiustamento del dosaggio dei farmaci dromotropi negativi, la frequenza cardiaca era di 93 ± 9 nel gruppo a controllo blando contro 76 ± 12 nel gruppo a controllo rigoroso. Le variazioni nel periodo di follow-up non sono state particolarmente significative.

Outcome primario

Un totale di 81 pazienti (38 nel gruppo a controllo blando, 43 nel gruppo a controllo rigoroso) hanno riportato l'outcome primario. L'incidenza cumulativa a tre anni è stata del 12,9% nel gruppo a controllo blando versus il 14,9% nel gruppo a controllo rigoroso, con una differenza assoluta del -2% (IC 90% da -7,5% a 3,5%, $p < 0,001$) ed un HR di 0.84 (IC 90% 0.58-1.21, $p = 0,001$). Quindi, il controllo blando della frequenza è risultato non inferiore rispetto al controllo rigoroso.

L'HR aggiustato per la differente distribuzione di coronaropatie, uso di statine e pressione diastolica è stato stimato in 0.80 (IC 90% 0.55-1.17).

Outcome secondari

Tra gli outcome secondari, la mortalità da tutte le cause si è verificata in 17 pazienti a controllo blando (5,6% a 3 anni) rispetto a 18 soggetti (6,6% a 3 anni) nel gruppo a controllo rigoroso (HR 0.91; IC 90% 0.52-1.59). Alla fine del follow-up, il 45,6% del gruppo a controllo blando rispetto al 46% di quello a controllo rigoroso ha manifestato sintomi associati alla FA (dispnea, fatigue, palpitazioni con una differenza non statisticamente significativa tra i gruppi). Anche per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca secondo la classificazione funzionale della New York Heart Association (classi I, II, III) non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

Analisi per sottogruppi

Tra i 241 pazienti con score di CHADS₂ >2, l'outcome primario si è verificato in 17 dei 133 pazienti nel gruppo a controllo blando ed in 25 dei 108 pazienti del gruppo a controllo rigoroso ($p < 0,001$ per la non inferiorità). Nei 373 pazienti con score di CHADS₂ <2, l'outcome primario è stato riportato in 21 dei 178 pazienti del gruppo a controllo blando ed in 18 su 195 del gruppo a controllo rigoroso ($p = 0,02$ per la non inferiorità).

Lo studio ha mostrato la non inferiorità di un controllo meno rigoroso della frequenza cardiaca rispetto a quello più rigoroso nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con FA permanente.

Non sono state riscontrate differenze significative nella prevalenza dei sintomi associati alla FA. Circa il 60% dei soggetti era sintomatico all'inizio del trial, mentre il 46% lo era alla sua conclusione. Tale decremento sembra essere associato più ad un peggioramento delle patologie concomitanti che ad una sintomatologia legata alla frequenza cardiaca.

Gli autori concludono, inoltre, che un controllo blando della frequenza cardiaca è, oltre che clinicamente sovrapponibile ad uno più rigoroso, più conveniente, dal momento che prevede un ridotto numero di visite e di esami clinici.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo sostiene l'importanza che questo studio riveste nel comprendere meglio i benefici ed i rischi del controllo della frequenza ventricolare in pazienti con FA persistente. Puntualizza, inoltre, che nonostante gli intervalli di confidenza di questo studio siano ampi, non esiste alcuna indicazione che un controllo più rigoroso della frequenza cardiaca dia benefici in termini di mortalità, rischio di eventi avversi maggiori quali insufficienza cardiaca o dei sintomi della FA.

L'editoriale sottolinea che circa il 25% dei pazienti a controllo rigoroso hanno manifestato un evento farmaco-correlato, dando importanza al fatto che un approccio convenzionale al controllo della frequenza cardiaca, anche se potrebbe essere efficace, viene molto limitato dagli eventi avversi dei farmaci utilizzati per raggiungere quel livello di frequenza.

Infine, a fronte dei limiti dello studio (deterioramento cardiaco a lungo termine, metodi utilizzati per classificare sintomi e qualità della vita, selection bias, presenza limitata di pazienti di sesso femminile più sintomatiche per la FA cioè solo 1/3 del campione, *Paquette M et al. Am J Cardiol 2000;86:764-8*), questo studio è soprattutto utile agli operatori sanitari per ricordare che è il paziente che deve essere trattato, non il suo elettrocardiogramma.

Parole chiave: antiaritmici, fibrillazione atriale, studio randomizzato in aperto.

Conflitto di interesse: lo studio è stato supportato dalla Netherlands Heart Foundation e da grant educazionali di diverse ditte farmaceutiche e di dispositivi medici.

Riferimenti bibliografici

Van Gelder IC et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-73.

Dorian P. Rate control in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1439-41.

Emorragia durante il trattamento con warfarin associato a cotrimoxazolo e ad altri farmaci per le infezioni delle vie urinarie: uno studio basato sulla popolazione

A cura delle Dott.sse Sabrina Montagnani e Carla Scollo e del Dott. Marco Tuccori

Alcuni antibiotici, compreso il cotrimoxazolo, inibiscono il metabolismo del warfarin e possono aumentare il rischio di emorragie.

In questo studio è stato valutato il rischio di emorragia del tratto gastro-intestinale superiore (Upper Gastro-Intestinal, UGI) in pazienti anziani trattati con warfarin in combinazione con antibiotici comunemente utilizzati per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie (Urinary Tract Infections, UTI), con particolare attenzione per cotrimoxazolo.

Questo studio caso-controllo di tipo nested, basato sulla popolazione, è stato condotto utilizzando banche dati sanitarie dell'Ontario (Canada), tra il 1 Aprile 1997 e il 31 Marzo 2007. Il dataset comprendeva tutti i dati correlati alle prescrizioni dei farmaci rimborsati per tutti i residenti con età ≥ 65 anni. I ricoveri ospedalieri sono stati identificati utilizzando il database *Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract*.

Nell'ambito di una coorte di residenti con età ≥ 66 anni, sono stati individuati i soggetti trattati con warfarin per almeno 180 giorni, iniziando dalla prima prescrizione del farmaco registrata dopo il compimento del 66° anno di età.

Per identificare una popolazione di pazienti ambulatoriali in terapia stabile con warfarin, i soggetti che avevano sospeso il trattamento con warfarin o erano stati ospedalizzati per un qualsiasi episodio emorragico durante i primi 180 giorni di terapia, sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti sono stati osservati fino all'insorgenza del primo dei seguenti eventi: a) ospedalizzazione per emorragia del tratto UGI; b) sospensione della terapia con warfarin; c) termine del periodo di studio; d) decesso.

La terapia con warfarin è stata considerata sospesa quando l'intervallo di tempo trascorso dall'ultima prescrizione superava di più del 50% il periodo di trattamento coperto dall'ultima confezione di farmaco dispensata. In questo caso, l'osservazione è proseguita per un tempo maggiore di 1.5 volte il periodo di copertura dell'ultima prescrizione allo scopo di identificare eventi emorragici del tratto UGI che potevano aver causato la sospensione del trattamento.

All'interno della coorte degli utilizzatori continui di warfarin, sono stati definiti "casi" i pazienti ospedalizzati per emorragia del tratto UGI e per ogni caso sono stati selezionati 10 controlli. La data di ricovero è stata usata come data indice. L'esposizione di interesse era una prescrizione orale di cotrimoxazolo nei 14 giorni precedenti la data indice. È stata valutata l'esposizione ad altri

antibiotici orali comunemente usati per il trattamento dell'UTI (inclusi ciprofloxacina, amoxicillina o ampicillina, norfloxacina e nitrofurantoina), sulla base dell'ipotesi che la terapia con questi farmaci potesse essere associata in modo minore ad emorragia in pazienti trattati con warfarin, a causa della mancata inibizione del metabolismo dell'enantiomero S di warfarin.

Sono stati esclusi i casi e i controlli che avevano ricevuto amoxicillina in combinazione con farmaci per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, come quelli che avevano ricevuto >1 antibiotico in studio entro 14 giorni dalla data indice.

Sono stati identificati 134.637 pazienti per un totale di 198.910 anni/persona di trattamento continuo con warfarin. Durante il periodo dello studio, 45.972 pazienti (34.1%) trattati con warfarin hanno avuto almeno una prescrizione di uno degli antibiotici di interesse e 9.751 (7.2%), avevano avuto almeno una prescrizione di cotrimoxazolo. Sono stati identificati 2151 pazienti (femmine 47.6%; età mediana 80 anni) ospedalizzati per emorragia del tratto UGI che rispondevano alla definizione di caso.

I casi di emorragia del tratto UGI durante la terapia con warfarin avevano una probabilità quasi 4 volte superiore rispetto ai controlli di aver ricevuto una prescrizione di cotrimoxazolo nei 14 giorni precedenti il ricovero (OR aggiustato, aOR 3.84; 95% CI 2.33-6.33). Anche il trattamento con ciprofloxacina è stato associato ad un aumento del rischio di emorragia durante la terapia con warfarin (aOR 1.94; 1.28-2.95), mentre nessuna associazione significativa è stata osservata con la prescrizione di amoxicillina o ampicillina (aOR 1.37; 0.92-2.05), nitrofurantoina (aOR 1.40; 0.71-2.75) o norfloxacina (aOR 0.38; 0.12-1.26). In confronto ad amoxicillina o ad ampicillina, la prescrizione di cotrimoxazolo nei pazienti trattati con warfarin è stata associata ad un rischio circa 3 volte maggiore di emorragia del tratto UGI (OR 2.80; 1.48-5.32).

Alcune limitazioni di questo studio meritano attenzione:

- 1) inclusione solo di pazienti anziani e assenza di una misura diretta del profilo coagulativo;
- 2) la durata media del trattamento con warfarin (poco più di 1 anno) potrebbe sembrare minore rispetto alle attese;
- 3) sebbene i risultati siano stati aggiustati per molti potenziali fattori di confondimento, non è stato possibile aggiustare per fattori di confondimento non misurati come l'uso di farmaci non soggetti a prescrizione, cibi o integratori fitoterapici;
- 4) non erano disponibili le indicazioni per le terapie antibiotiche e non può essere esclusa la possibilità che i pazienti che avevano avuto prescrizioni di vari antibiotici fossero sistematicamente differenti l'uno dall'altro.

I risultati di questo studio forniscono una evidenza robusta del fatto che il trattamento con cotrimoxazolo sia associato ad un aumento importante del rischio di emorragie del tratto UGI durante terapia con warfarin e che questo rischio sia considerevolmente più alto di quello associato al trattamento con altri antibiotici d'uso comune

Alla morbilità associata con il ricovero per emorragie del tratto UGI (comprese endoscopia, trasfusione di sangue e infezioni nosocomiali) si somma, approssimativamente, un 10% di casi ricoverati per emorragie del tratto UGI, deceduti prima di essere dimessi dall'ospedale. Questo risultato è particolarmente importante a fronte di più di dieci milioni di prescrizioni annue di warfarin dispensate negli Stati Uniti.

Queste osservazioni suggeriscono che, in pazienti trattati con warfarin, i clinici dovrebbero considerare terapie antibiotiche alternative al cotrimoxazolo. Qualora le alternative risultino inappropriate, è necessario un attento monitoraggio dei parametri di coagulazione e potrebbe essere richiesta una temporanea riduzione del dosaggio di warfarin.

Parole chiave: emorragie del tratto gastrointestinale superiore, warfarin + cotrimoxazolo, studio caso-controllo nested.

Conflitto di interesse: questo lavoro è stato supportato da un finanziamento proveniente dal Canadian Institutes of Health Research (CIHR)

Riferimento bibliografico

Fischer HD et al. Hemorrhage during warfarin therapy associated with cotrimoxazole and other urinary tract anti-infective agents. A population based study. Arch Intern Med. 2010; 170:617-21.

Sospensione di metotrexato dopo 6 vs 12 mesi nell'artrite idiopatica giovanile in remissione: i risultati di un RCT

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è una malattia che può andare incontro a remissione, ma l'outcome a lungo termine non è facile da prevedere, richiedendo un'accurata valutazione della terapia, che, se interrotta precocemente, potrebbe determinare una riacutizzazione della patologia, mentre se protratta in fase di remissione potrebbe esporre al rischio di eventi avversi.

A fronte di numerose evidenze sulla gestione della malattia in fase acuta, non esistono dati controllati sulla necessità di continuare il trattamento dopo la remissione.

Il farmaco disease-modifying più utilizzato nell'AIG è il metotrexato, capace di indurre una remissione stabile in molti pazienti. Tuttavia, circa la metà dei soggetti trattati va incontro a riacutizzazioni in caso di sospensione o riduzione della dose di metotrexato.

Per valutare se la durata della terapia con metotrexato durante la remissione clinica della AIG influenzi la percentuale di riacutizzazioni dopo la sospensione, è stato condotto uno studio multicentrico in aperto, in cui è stata anche valutata l'associazione tra rischio di riacutizzazioni e MRP8/14 (Myeloid-Related Protein), un biomarker di attività della malattia (ipotizzando che i livelli più elevati in fase di remissione corrispondano ad un rischio più alto di riacutizzazioni, dopo l'interruzione del trattamento).

In questo studio, sono stati reclutati (febbraio 2005-giugno 2006), 364 pazienti con AIG (età media 11 anni) in 61 centri di 29 Paesi, tra cui l'Italia. I pazienti sono stati arruolati in occasione della prima conferma di remissione clinica mentre stavano continuando la terapia (concessi metotrexato ed un solo FANS, alla dose settimanale massima di 15 mg/m², mentre gli steroidi dovevano essere sospesi almeno un mese prima del reclutamento).

Sono stati esclusi i pazienti che avevano assunto corticosteroidi intra-articolari, farmaci biologici od altri farmaci disease-modifying nei 3 mesi precedenti l'arruolamento.

Al momento dell'interruzione della terapia, sono stati determinati i livelli di MRP8/14.

I pazienti sono stati randomizzati a continuare la terapia con metotrexato per 6 mesi (gruppo 1 [n=183]) o 12 mesi (gruppo 2 [n=181]) dalla remissione.

L'outcome primario dello studio era la frequenza di ricadute nei 2 gruppi mentre l'outcome secondario il tempo di ricaduta. Inoltre, in una coorte prespecificata, è stata valutata l'accuratezza prognostica di MRP8/14 per il rischio di riacutizzazioni.

Dei pazienti arruolati, 6 (1,7%) sono stati persi al follow-up prima dell'interruzione del trattamento e 61 (16,6%) hanno avuto una riacutizzazione nel periodo di remissione mentre stavano assumendo la terapia.

L'analisi intention-to-treat dell'outcome primario ha evidenziato l'insorgenza di ricadute entro 24 mesi dal reclutamento nel 56,7% del gruppo 1 rispetto al 55,6% del gruppo 2 (OR 1,02; IC 95% 0,82-1,27; $p=0,86$), risultato confermato a seguito dell'analisi aggiustata per sottotipo di AIG.

L'intervallo medio libero da ricadute dopo l'arruolamento è stato di 21 mesi nel gruppo 1 e di 23 mesi nel gruppo 2 (HR 1,01; 0,82-1,41; $p=0,61$). La durata mediana del follow-up è stata di 34,2 mesi per il gruppo 1 e di 34,3 mesi per il gruppo 2.

Su 297 pazienti che hanno interrotto la terapia durante la remissione, il 39,6% nel gruppo 1 e il 39,5% nel gruppo 2 hanno avuto una ricaduta entro 1 anno.

L'analisi per protocollo dell'outcome primario ha evidenziato un odds ratio pari a 1,00 (0,62-1,61; $p=0,99$). Poiché il numero di ricadute verificatesi dopo 12 mesi dall'interruzione del trattamento differiva tra i 2 gruppi (25 nel gruppo 1 vs 8 nel gruppo 2), nel periodo complessivo in esame si sono registrate 88 riacutizzazioni su 162 pazienti (54%) del gruppo 1 e 59 riacutizzazioni su 135 pazienti (44%) del gruppo 2.

Questi valori sono stati influenzati dal fatto che, oltre i 12 mesi di follow-up dopo la sospensione della terapia, i pazienti del gruppo 1 sono stati cancellati dopo quelli del gruppo 2.

Il follow-up mediano, quindi, differiva considerevolmente: 28,2 mesi (IQR 24,5-34,2) per il gruppo 1 e 22,6 mesi (IQR 16,8-27,3) per il gruppo 2. Tuttavia, le percentuali complessive di ricadute non differivano: 40,2 (IC 95% 31,4-51,5) e 40,3 (30,6-53,0) per 1.000 mesi-persona, rispettivamente nel gruppo 1 e 2 ($p=0,44$).

L'analisi di sensibilità intention-to-treat dell'intervallo libero da ricadute su tutta la popolazione in studio non ha riscontrato differenze tra i 2 gruppi.

Il momento dell'interruzione di metotrexato durante la fase di remissione non ha influenzato la possibilità di ricadute entro 1 anno.

I campioni di siero sono stati ottenuti in 188 su 297 pazienti che hanno interrotto metotrexato. I livelli di MRP8/14 durante la remissione sono risultati significativamente più elevati nei pazienti che poi hanno avuto delle riacutizzazioni rispetto ai pazienti in remissione stabile. Bassi livelli di MRP8/14 indicavano un rischio più basso di riacutizzazioni nei 3 mesi successivi l'esecuzione del test.

Protrarre la terapia con metotrexato dopo induzione di remissione di AIG non ha migliorato la stabilità della remissione dopo interruzione della terapia.

Alla luce dei risultati di questo studio, non è quindi possibile raccomandare la somministrazione prolungata di metotrexato in tutti i pazienti per più di 6 mesi dalla remissione clinica della malattia.

Lo studio presenta comunque alcune limitazioni: la durata reale della remissione può essere stabilita solo in pazienti che hanno avuto una riacutizzazione durante lo studio; inoltre, i dati sul biomarker sono stati ottenuti dall'analisi di una coorte, indebolendone i risultati e limitandone la generalizzazione.

I risultati di questo studio sottolineano la necessità di stratificare i pazienti con malattie infiammatorie croniche per assicurare che il trattamento sia adeguato alle esigenze del singolo soggetto.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da grants delle organizzazioni non-for-profit PRINTO e "Deutsche Rheuma-Liga." La ditta "Wyeth Pharmaceuticals" ha finanziato l'assicurazione dei pazienti in Germania.

Parole chiave: metotrexato, artrite giovanile idiopatica, RCT.

Riferimento bibliografico

Foell D et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission. A randomized clinical trial. JAMA. 2010;303:1266-73.

Migliorare la terapia in bambini affetti da asma non controllato e in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria: studio BADGER (Best Add-on Therapy Giving Effective Responses)

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Nello studio PACT (*Pediatric Asthma Controller Trial*; Sorkness CA et al. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 64-72) la somministrazione di fluticasone alla dose di 100 µg/2 volte die si è dimostrata la terapia più efficace per il controllo dell'asma, tuttavia un mancato controllo della patologia si è verificato in più del 50% dei bambini, mentre il 39% ha manifestato, almeno una volta nelle 48 settimane dello studio, un'esacerbazione dell'asma trattata con corticosteroidi per via orale.

I pochi dati disponibili per orientare i medici sulle modalità di trattamento dei bambini in cui l'asma è poco controllato nonostante la terapia con corticosteroidi per via inalatoria a basse dosi, sono inconsistenti.

Obiettivo dello studio BADGER è stato valutare la frequenza delle risposte differenziali a tre diversi trattamenti in bambini con asma non controllato e già in terapia con corticosteroidi a basse dosi per via inalatoria. Inoltre è stato valutato se alcune caratteristiche specifiche al basale potessero essere predittive della risposta al trattamento.

Nel periodo marzo 2007-luglio 2008, nell'ambito del Childhood Asthma Research and Education (CARE) network, sono stati reclutati pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con diagnosi di asma di grado lieve-moderato sulla base dei criteri raccomandati dal National Asthma Education and Prevention Program, capacità di eseguire una spirometria riproducibile, volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) pari ad almeno il 60% prima della broncodilatazione ed un aumento del FEV₁ di almeno il 12% (reversibilità broncodilatatoria) o una concentrazione di metacolina capace di provocare una riduzione del 20% (PC₂₀) di FEV₁ ≤12,5 mg/ml.

Tutti i pazienti arruolati sono entrati in una fase di run-in di 2-8 settimane finalizzata a stabilire se l'asma era scarsamente controllato (*) da un trattamento con fluticasone 100 mcg 2 volte/die. Il periodo di run-in poteva essere ridotto ad 1 settimana per ragioni di sicurezza, nel caso di improvviso peggioramento dei sintomi.

Successivamente, i pazienti sono entrati nella fase in doppio cieco dello studio, a tre bracci di trattamento, in crossover, suddiviso in 3 periodi, della durata complessiva di 48 settimane.

Durante ciascun periodo di 16 settimane, i soggetti sono stati randomizzati a fluticasone 250 µg 2 volte/die (terapia corticosteroidica per via inalatoria, ICS), a fluticasone 100 µg + salmeterolo 50 µg 2 volte/die (terapia con β-agonista a lunga durata d'azione, LABA) oppure a fluticasone 100 µg 2 volte/die + montelukast 5 o 10 mg/die (terapia con antagonista dei recettori dei leucotrieni, LTRA).

I pazienti hanno ricevuto in aperto un dose misurata di albuterolo per via inalatoria, prednisone e una guida all'uso scritta appositamente per orientarne l'utilizzo. Nel caso di esacerbazione dell'asma veniva iniziato un ciclo standard di trattamento con prednisone.

(*) *L'asma non controllato era definito dalla presenza di almeno uno dei seguenti sintomi per più 2 giorni a settimana in media, durante un periodo di 2 settimane: sintomi auto-riferiti (tosse moderata-grave o sibilo respiratorio lieve, moderato o grave), uso di un broncodilatatore per via inalatoria (≥2 puff/die) o picco di flusso <80% rispetto al valore di riferimento predeterminato.*

L'outcome primario composito era la risposta differenziale a ciascuna delle tre diverse terapie sulla base di 3 misure di controllo dell'asma: necessità di trattamento con prednisone orale per esacerbazioni acute dell'asma, numero di giorni in cui l'asma era controllato e FEV₁.

Dei 182 pazienti randomizzati, 165 hanno completato due dei tre periodi dello studio, consentendo di effettuare la valutazione delle risposte differenziali.

La percentuale dei giorni con asma controllato in tutti i gruppi in studio è risultata variabile in base alla stagione considerata (71% in inverno rispetto al 79% in estate), con una maggiore frequenza di esacerbazione dell'asma nei mesi invernali.

La percentuale di pazienti che ha mostrato il miglioramento della risposta con la terapia LABA è stata maggiore rispetto a quella ottenuta sia con LTRA (52% vs 34%; p=0.002) che con ICS (54% vs 32%; p=0.004), mentre il confronto tra le risposte a LTRA ed a ICS è risultato simile.

I risultati relativi all'outcome primario hanno evidenziato una risposta significativamente migliore con la terapia con LABA rispetto a quella con LTRA (probabilità relativa 1,6; IC 95% 1,1-2,3; p=0.004) e con ICS (probabilità relativa 1,7; 1,2-2,4; p=0.002).

I valori di metacolina PC₂₀ non sono stati considerati predittivi dei pattern di risposta differenziale.

Sono stati infine valutati dei fattori post-hoc come predittivi di risposta differenziale: razza o gruppo etnico hanno rappresentato dei predittivi significativi di risposta differenziale (p=0.005), mentre non sono state registrate differenze nelle risposte differenziali in funzione dell'età. I pazienti che non hanno mostrato segni di eczema hanno avuto una risposta migliore al trattamento con LABA (p=0.006).

Nessuno dei sette fattori valutati come predittivi della risposta differenziale, quali sesso, presenza o assenza di sensibilizzazione agli allergeni, valore di FEV₁ pre-broncodilatatorio al basale ≤90% o >90%, reversibilità bronco dilatatoria (>10% rispetto ≤10%), uso precedente o meno di farmaci per il controllo dell'asma (p=0.90), numero di giorni di asma controllato al basale e numero di esacerbazioni recenti di asma (0 rispetto ≥1).

Sono state rilevati 7 eventi avversi gravi, uno durante il periodo di run-in (esacerbazioni dell'asma) e 6 durante la fase di trattamento, di cui 5 hanno richiesto l'ospedalizzazione.

L'insorgenza di mugugno è stata classificata come probabilmente correlata al farmaco in studio e ed è stata segnalata da un paziente durante il trattamento con LABA e in due pazienti trattati con ICS. In totale, sono state registrati 25 fallimenti terapeutici: 3 ospedalizzazioni per sintomi correlati all'asma e 22 che hanno necessitato di una seconda somministrazione di prednisone (3 nel gruppo LABA, 8 con ICS e 11 con LTRA).

Punto di forza dello studio è l'assenza di bias di selezione nei criteri di inclusione dei pazienti al trial, mentre un limite è rappresentato dall'impossibilità di valutare la sicurezza a lungo termine della somministrazione di LABA nei bambini.

Quasi tutti i bambini inclusi nello studio hanno manifestato una risposta differenziata a ciascuna terapia somministrata, tuttavia il trattamento con LABA ha fornito la risposta migliore sia rispetto agli ICS che ai LTRA.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che, indipendentemente dalla terapia intrapresa, la responsabilità del trattamento spetta al medico, in grado di seguire più da vicino il paziente e di accertarsi del miglioramento a seguito dell'intervento terapeutico. In caso di assenza di miglioramento, il paziente dovrebbe ricevere un farmaco alternativo ed essere attentamente monitorato.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sovvenzionato dal National Heart, Lung, and Blood Institute, dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases e dal Clinical Translational Science Award program of the National Center for Research Resources. Alcuni autori hanno ricevuto fondi da aziende farmaceutiche.

Parole chiave: asma non controllato, corticosteroidi per via inalatoria, RCT.

Riferimenti bibliografici

Lemanske RF et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362: 975-85.

von Mutius E, Drazen JM. Choosing asthma step-up care. *N Engl J Med* 2010; 362: 1042-43.

Farmaci nuovi: efficacia superiore?

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

L'obiettivo finale dello sviluppo di nuovi farmaci dovrebbe essere quello di migliorare il trattamento, fornendo ulteriori benefici clinici rispetto alle terapie attualmente disponibili. In altre parole i nuovi farmaci dovrebbero essere più efficaci e/o più sicuri.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di fornire una visione di insieme e di mettere in discussione i farmaci di recente autorizzazione con una efficacia migliore.

È stata effettuata un'analisi approfondita dei dati ricavati da uno studio precedente sulla disponibilità di informazioni comparative sui nuovi medicinali, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio a livello europeo (*van Luijn JCF et al. Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 159-62). Sono state quindi valutati i dossier regolativi dell'EMA (European Public Assessment Reports, EPARs) pubblicati tra il 1999 e il 2005 di nuovi medicinali contenenti nuovi principi attivi. L'analisi si è basata sui nuovi farmaci con un'efficacia migliore dimostrata da studi randomizzati versus controllo attivo (RaCT).

I dati dei RaCT estratti dagli EPAR includevano l'indicazione terapeutica, l'obiettivo e il disegno dello studio, la molecola di confronto, gli end point clinici, i risultati e le conclusioni del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) sull'efficacia comparativa.

Sono state identificate 122 specialità medicinali contenenti un nuovo principio attivo autorizzate per la prima volta tra il 1999 e il 2005, di cui 58 (48%) erano state confrontate con i farmaci già disponibili.

In totale, sono stati eseguiti 153 studi con controllo attivo.

In 15 studi (10%), l'obiettivo era quello di dimostrare la superiorità, anche se questo non è stato possibile in 4 studi. Per bimatoprost, fondaparinux, peginterferone alfa-2a, peginterferone alfa-2b e tipranavir, invece, è stato raggiunto l'obiettivo di dimostrare la superiorità.

La differenza in termini di efficacia è stata ottenuta anche in 13 studi il cui obiettivo primario era dimostrare la non inferiorità o l'equivalenza. I farmaci sono stati considerati superiori quando è stata rilevata una differenza statisticamente significativa per gli end point clinici principali.

In totale, nel periodo 1999-2005, la superiorità è stata dimostrata in 24 trial per 13 nuovi principi attivi (10%).

Tali risultati possono essere commentati con alcune osservazioni. In primo luogo, l'analisi non comprendeva i nuovi farmaci per i quali non erano disponibili alternative né trial comparativi.

In secondo luogo, lo studio si è concentrato sulle differenze di efficacia e non su altre proprietà come la sicurezza, l'applicabilità o la convenienza della somministrazione.

Un altro motivo per cui il numero di farmaci innovativi è molto limitato risiede nel fatto che in termini di concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la dimostrazione dei vantaggi non costituisce un obiettivo di per sé.

I notevoli vantaggi e gli svantaggi dei nuovi farmaci possono diventare evidenti solo nel corso del tempo, sulla base di ulteriori studi e dell'esperienza. Ciò significa che valutare il valore aggiunto di un nuovo farmaco non è un evento una tantum, ma un processo continuo supportato dal monitoraggio d'uso tramite i dati di prescrizione.

L'assenza di elementi di evidenza sulle differenze tra i medicinali non significa necessariamente che non ci sono differenze. Pertanto, una farmacoterapia ottimale trarrebbe beneficio da un numero maggiore di studi comparativi sullo sviluppo dei nuovi farmaci. Infine, i risultati dei trial comparativi devono essere valutati criticamente in termini del loro valore specifico nella pratica clinica. A tal fine, i dati di prescrizione possono essere utili.

Parole chiave: efficacia, EMEA, studi di superiorità.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

van Luijn JC et al Superior efficacy of new medicines? Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66: 445-48.

Vitamine C ed E nella prevenzione delle complicanze dell'ipertensione in gravidanza

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Lo stress ossidativo è stato proposto come uno dei possibili meccanismi causa della sintomatologia della pre-eclampsia. Pertanto, un apporto supplementare di antiossidanti, come le vitamine C ed E, potrebbe prevenire il rischio di gravi eventi avversi correlati all'ipertensione gravidica (*Chappell LC et al. Lancet 1999;354:810-6*).

A differenza di altri studi, questo RCT multicentrico, in doppio cieco, ha valutato l'ipotesi secondo la quale esiste un effetto anche modesto della somministrazione precoce di integratori vitaminici su outcome severi associati all'ipertensione gestazionale e alla pre-eclampsia in donne a basso rischio.

Secondo i criteri di inclusione, nel periodo luglio 2003-febbraio 2008 sono state reclutate in 16 centri del Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network le donne nullipare in gravidanza con età gestazionale di 16 settimane + 0 giorni. Alla randomizzazione, l'età gestazionale era tra 9 settimane + 0 giorni e 16 settimane + 6 giorni.

I criteri di esclusione comprendevano: elevata pressione sistolica (≥ 135 mmHg) e diastolica (≥ 85 mmHg), proteinuria, trattamento antipertensivo in atto o precedente allo studio, assunzione giornaliera di >150 mg di vitamina C o di 75 UI di vitamina E. Inoltre, sono state escluse le donne con diagnosi di diabete precedente alla gravidanza, trattamento con antiaggreganti piastrinici o antinfiammatori non steroidei, sanguinamento uterino entro la settimana precedente l'arruolamento, malformazioni uterine, gravi condizioni mediche, anomalie fetali note o aneuploidia, gravidanza da di fertilizzazione in vitro, abuso di sostanze illecite o di alcool.

Il disegno dello studio prevedeva il confronto della somministrazione giornaliera per via orale dell'associazione vitamina C 1000 mg + vitamina E 400 UI rispetto a placebo.

L'outcome primario era un composito di ipertensione gestazionale e di gravi esiti avversi nella madre, nel feto o nel neonato ossia il rischio di ipertensione gestazionale severa da sola o di ipertensione gestazionale severa o moderata associata a uno o più dei seguenti sintomi: aumento degli enzimi epatici, trombocitopenia, aumento della creatininemia, crisi eclamptiche, nascita pretermine prima della 32esima settimana per cause legate all'ipertensione, dimensioni fetali piccole rispetto all'età gestazionale, morte fetale dopo la 20esima settimana o morte neonatale.

Gli outcome secondari includevano la pre-eclampsia ed altri esiti avversi nella madre o nel neonato.

Su un totale di 10.152 donne randomizzate, l'1,8% è stato perso al follow-up. I due gruppi a confronto sono risultati simili sia per le caratteristiche di base che per l'adesione al trattamento.

I risultati dello studio non hanno evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con l'associazione vitaminica e il placebo rispetto all'outcome primario composito (6,1% vs 5,7%; RR 1,07; IC 95% 0,91-1,25; p=0,42). Non è stata rilevata alcuna differenza neanche per le singole componenti dell'outcome primario.

Relativamente agli outcome secondari, la frequenza di pre-eclampsia è risultata simile tra i due gruppi (7,2% vs 6,7%, rispettivamente; RR 1,07; 0,93-1,24; p=0,33). Anche l'incidenza di esiti avversi neonatali non differiva significativamente tra le donne trattate con l'associazione vitaminica e il placebo. Per quanto attiene all'incidenza di ipertensione gestazionale, invece, è stata osservata una differenza statisticamente significativa a svantaggio dell'associazione vitaminica rispetto a placebo (29,2% vs 26,6%, rispettivamente; RR 1,10; 1,03-1,17; p=0,004).

Lo studio ha mostrato che integratori a base di vitamine C ed E non riducono l'incidenza di esiti avversi gravi materni o perinatali, in una coorte di donne nullipare a basso rischio tra la nona e la sedicesima settimana di gravidanza.

Sebbene lo stress ossidativo sia coinvolto nella pre-eclampsia, potrebbe non costituire un fattore fisiopatologico importante di tale condizione. In alternativa, lo stress ossidativo potrebbe essere rilevante nella patogenesi della pre-eclampsia solo in un sottogruppo limitato di donne, senza apportare benefici apprezzabili nella popolazione generale.

Precedenti studi avevano già dimostrato la mancanza di efficacia degli integratori di vitamine C ed E in donne ad alto rischio e con deficit di tali vitamine (Villar J et al. *BJOG* 2009;116:780-8). Tali evidenze, insieme ai dati riportati da questo studio non supportano l'impiego di integratori di vitamine C ed E nelle donne in gravidanza al fine di ridurre il rischio di pre-eclampsia e le relative complicanze.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Eunice Kennedy Shiver National Institute of Child Health and Human Development e da altri istituti di ricerca statunitensi.

Parole chiave: vitamine C ed E, ipertensione in gravidanza, RCT.

Riferimento bibliografico

Roberts JM et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010; 362:1282-91.

Effetto di dutasteride sul rischio di cancro alla prostata: lo studio REDUCE (*Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events*)

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Gli inibitori della 5 α -reduttasi usati nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna bloccano la conversione del testosterone in diidrotestosterone e possono ridurre il rischio di cancro alla prostata. I risultati del Prostate Cancer Prevention Trial (Thompson IM et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 215-24) hanno mostrato che la finasteride ha ridotto, rispetto al placebo, il rischio di cancro alla prostata del 25%, ma tra i tumori individuati, era stato osservato un aumento del 27% di quelli con un Gleason score (*) compreso tra 7 e 10.

(*) Il Gleason score è la somma dei due tipi istologici o gradi più comuni del tumore alla prostata, ciascuno dei quali classificato su una scala da 1 a 5, dove 5 è il più aggressivo.

Durante lo sviluppo del cancro della prostata è stato osservato un aumento dell'espressione dell'isoforma di tipo 1 della 5 α -reduttasi mentre quella di tipo 2 è ridotta o invariata. A differenza della finasteride, dutasteride inibisce entrambe le isoforme della 5 α -reduttasi.

In questo trial, è stato esaminato l'effetto della dutasteride sull'incidenza del cancro alla prostata diagnosticato mediante biopsia in uomini con aumento del rischio di tale neoplasia.

Nello studio REDUCE, RCT multicentrico (cui hanno partecipato anche ricercatori italiani), in doppio cieco, controllato versus placebo, a gruppi paralleli, della durata di 4 anni, sono stati arruolati uomini considerati ad alto rischio di cancro alla prostata, sulla base della loro età, di elevati livelli di PSA, di precedente sospetto di cancro alla prostata che aveva portato ad eseguire una biopsia prostatica.

I criteri di eleggibilità erano: età compresa tra 50-75 anni, livelli sierici di PSA tra 2.5 e 10.0 ng/ml (in uomini da 50 a 60 anni di età) o 3-10 ng/ml (in uomini >60 anni), essere stati sottoposti a una biopsia prostatica nei 6 mesi precedenti l'arruolamento.

Sono stati esclusi uomini che avevano eseguito più di una biopsia, con cancro alla prostata di qualsiasi grado, neoplasia intraepiteliale di alto grado, proliferazione acinare atipica, storia di cancro prostatico, volume prostatico >80 ml, precedente intervento chirurgico alla prostata, International Prostate Symptom Score ≥ 25 o ≥ 20 nel caso di terapia con alfa-bloccanti.

Dopo un periodo di run in con placebo di 4 settimane, i soggetti eleggibili sono stati randomizzati a dutasteride 0,5 mg/die o a placebo. Sono state programmate visite ogni 6 mesi durante le quali sono stati misurati i livelli sierici di PSA libero e totale e l'International Prostate Symptom Score.

Il volume della prostata è stato misurato mediante ultrasonografia al momento della randomizzazione e 2 e 4 anni più tardi. A 2 e 4 anni sono state effettuate biopsie transrettali ecoguidate previste dal protocollo.

L'end point primario dello studio era il cancro alla prostata rilevato mediante biopsia dopo 2 o 4 anni di trattamento.

Gli altri end point relativi alla diagnosi di cancro alla prostata mediante biopsia includevano: il Gleason score, il volume del tumore, la percentuale di core biopici positivi per il tumore, la percentuale di core interessata dal cancro e la presenza di neoplasia intraepiteliale di alto grado o proliferazione acinare atipica (lesioni associate ad un'incidenza più alta di cancro su biopsia ripetuta).

Gli end point relativi all'iperplasia prostatica benigna includevano l'International Prostate Symptom Score, il cambiamento del volume della prostata rispetto al basale, la percentuale di trattati con alfa-bloccanti, con ritenzione urinaria, già sottoposti ad intervento chirurgico per iperplasia prostatica benigna o con infezioni delle vie urinarie.

La popolazione randomizzata a dutasteride o a placebo era di 8122 uomini.

Durante i 4 anni dello studio, il 19,9% del gruppo dutasteride vs il 25,1% del gruppo placebo ha ricevuto la diagnosi di cancro alla prostata, rappresentativa di una riduzione del rischio assoluto di 5,1 punti percentuale con la dutasteride.

Per il tasso grezzo di cancro prostatico diagnosticato alla biopsia, dutasteride è stata associata ad una riduzione del rischio relativo del 22,8% (95 % CI 15,2–29,8; $p < 0,001$).

Il tasso grezzo e quello grezzo modificato di riduzione del rischio di cancro prostatico diagnosticato mediante biopsia lungo i 4 anni dello studio erano rispettivamente di 23,3% (15,6-30,3; $p < 0,001$) e di 23,1% (15,5-30; $p < 0,001$).

Dalle analisi statistiche in sottogruppi predefiniti (es. in funzione dell'età, della familiarità per il cancro alla prostata, International Prostate Symptom Score al basale), il rischio di tumore alla

prostata diagnosticato con biopsia rimaneva significativamente più basso con dutasteride rispetto a placebo.

Nei 4 anni dello studio, sono stati osservati 437 tumori con Gleason score 5-6 nel gruppo dutasteride e 617 nel gruppo placebo ($p < 0,001$). Il numero di tumori con Gleason score 7-10 non differiva significativamente tra i 2 gruppi: 220 con dutasteride e 233 con placebo ($p = 0,81$).

Tra i soggetti con campioni biotici positivi per cancro i 2 gruppi sono risultati simili nel numero medio di core biotici positivi (rispettivamente 1,8 e 1,9), percentuale di core con cancro (12,2 % e 13,4%) e volume del tumore (0,0022 ml e 0,0024 ml).

Il gruppo dutasteride presentava tassi inferiori di neoplasia intraepiteliale di grado elevato (senza proliferazione acinare atipica o cancro prostatico) rispetto a placebo (3,7% vs 6%; riduzione del rischio relativo con dutasteride, 39,2%; 24,2-51,1; $p < 0,001$).

Dutasteride ha significativamente ridotto i sintomi correlati all'iperplasia prostatica benigna: ritenzione urinaria acuta, necessità di interventi chirurgici e infezioni delle vie urinarie. I soggetti trattati con dutasteride con al basale sintomi moderati o severi di iperplasia prostatica benigna (International Prostate Symptom Score ≥ 12) hanno mostrato una riduzione del punteggio maggiore rispetto al gruppo placebo (riduzione di 3,9 punti vs 1,3), nonostante un maggior numero di pazienti del braccio placebo avessero ricevuto un alfa-bloccante.

Gli eventi avversi correlati all'uso di dutasteride riportati erano sovrapponibili a quelli emersi dai precedenti studi condotti sull'uso del farmaco nell'ipertrofia prostatica benigna (riduzione della libido, disfunzione erettile, ginecomastia).

Inaspettatamente, l'incidenza dell'evento composito "insufficienza cardiaca" (comprensivo di insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca anche di tipo acuto, insufficienza ventricolare e cardiopolmonare, cardiomiopatia congestizia) è stata maggiore nel braccio dutasteride rispetto a placebo (0,7% vs 0,4%; RR 1,91; 1,04-3,50, $p = 0,03$).

Lo studio ha evidenziato che, in un periodo di 4 anni, il trattamento con dutasteride ha ridotto il rischio di cancro alla prostata incidente ed ha migliorato gli esiti relativi all'iperplasia prostatica benigna.

La riduzione dell'incidenza di cancro è stata rilevata soprattutto per i tumori con Gleason score 5-6.

L'editoriale di accompagnamento allo studio, evidenzia come sia difficile valutare se il trattamento con inibitori della 5 α -reduttasi effettivamente riduce il rischio di cancro alla prostata o, più semplicemente, data la diminuzione dei valori di PSA, fa sì che un minor numero di soggetti si sottoponga all'esame biotico.

Conflitto di interesse: lo studio è sponsorizzato dalla ditta produttrice di dutasteride (GSK), della quale alcuni autori sono dipendenti.

Parole chiave: dutasteride, cancro alla prostata, RCT.

Riferimenti bibliografici

Andriole GL et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med. 2010; 362: 1192-202.
Walsh PC. Chemoprevention of prostate cancer. N Engl J Med. 2010; 362: 1237-38.

- Dispositivi medici in evidenza -

III Conferenza nazionale sui Dispositivi Medici

A cura delle Dott.sse Arianna Carolina Rosa e Maria Cecilia Giron

Il 13-14 Aprile 2010 si è tenuta a Roma la III Conferenza nazionale sui Dispositivi Medici - *Coniugare sicurezza, innovazione e sostenibilità*. La conferenza, aperta dal Ministro Fazio e promossa dalla Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute, si è articolata in numerose sessioni e workshop di approfondimento.

La prima giornata è stata dedicata agli aspetti regolatori, esaminando, *in primis*, le principali novità introdotte dal recepimento della Direttiva Europea 47/2007CE. La discussione è stata contestualizzata in un'ottica intercomunitaria di armonizzazione europea. A tal proposito sono intervenuti Sabin Lecrenier (DG SANCO Unit Cosmetics and Medical Devices - Commissione Europea), Carmen Abad Luna (Agenzia spagnola dei medicinali e dei Prodotti Sanitari - Spagna), Wolfgang Ecker (Ministero della Sanità - Austria e Presidente Gruppo CIE della Commissione Europea), Matthias Neumann (Ministero Federale della Sanità - Germania), Richard Gutowski (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency MHRA - Regno Unito), Dario Pirovano (Direttore Area legislativa - Eucomed).

La discussione ha evidenziato come la legislazione europea consenta di raggiungere l'autorizzazione all'immissione in commercio dei Dispositivi Medici (DM) con, in media, 3 anni di anticipo rispetto agli USA e 5 anni rispetto al Giappone. Particolare rilievo è stato dato alle novità nei settori della sorveglianza e della vigilanza e del ruolo degli Organismi Notificati. Nello specifico, tra i prodotti da sorvegliare è stato inserito il *software stand alone*; è stato precisato il concetto di monouso e rafforzato il significato dell'ergonomia; è stata rivisitata la classificazione dei DM ed è stato introdotto l'obbligo alla sperimentazione clinica. Quest'ultimo aspetto è stato approfondito durante la giornata con una sessione dedicata in cui è emerso come il 60% degli *stent* medicati viene utilizzato *off label*. È stato quindi evidenziato come nello scenario dei DM la sperimentazione clinica è spesso insufficiente, soprattutto per quanto concerne la trasferibilità tra *device* nei casi di "evoluzioni" di *device* già marcati CE e quindi già in commercio.

L'art. 14 della Direttiva Europea 47/2007CE stabilisce precise regole per le indagini cliniche, a partire dalle strutture sanitarie dedicate e le procedure da seguire. La necessità di sperimentazione clinica apre un ampio dibattito sulla necessità di figure professionali specifiche e di criteri prestabiliti per i Comitati Etici. In tal senso, un punto di partenza è la necessità di Comitati esperti per garantire l'eticità della sperimentazione dei DM e la centralità del paziente per una reale appropriatezza d'uso. A questo proposito acquista particolare rilievo non solo il medico, ma anche un sistema di *Governance* che lasci una libertà di adattamento.

Allo stesso tempo, per quanto attiene la sperimentazione in Italia questa deve diventare competitiva in termini di competenza e di tempistiche: i 60 giorni di silenzio-assenso possono risultare troppo lunghi per competere con i Paesi esteri. Per tale motivo alcune delle azioni intraprese dal Ministero hanno parzialmente provveduto ad uno snellimento delle procedure burocratiche per accorciare le tempistiche pur sempre garantendo la sicurezza dei pazienti.

A questo riguardo è bene ricordare che due *Perspective* recentemente pubblicati sul N Engl J Med e citati più volte nel corso della conferenza, hanno avuto come oggetto la revisione da parte dell'FDA delle procedure di approvazione e il problema della *privacy*.

Il primo, di AM Garber, partendo dal principio per cui gli effetti di una modifica di un dato DM sono spesso prevedibili, pone due importanti interrogativi: 1) Quando la modifica di un DM comporta un processo di approvazione completamente nuovo? 2) Chi dovrebbe prendere tale decisione? Senza sperimentazione clinica non è semplice determinare se una variazione di un DM ne aumenti i rischi o ne comprometta l'efficacia. Considerando cosa implica un discorso di sperimentazione clinica in termini di tempo e di costi, le richieste sono stratificate sulla base del rischio insito nel DM: quelli ad alto rischio devono essere sottoposti ad una completa valutazione *pre-marketing* per l'approvazione. Tuttavia, una recente revisione (Dhruva SS. et al. *JAMA* 2009; 302: 2679-85; riportata in *SIF-Farmaci in evidenza n. 51*) ha evidenziato come meno di 1/3 dei 78 DM ad alto rischio approvati tra il 2000 ed il 2007 è stato sottoposto a trial randomizzato. Questo dato ha messo in luce la necessità di un processo di approvazione più rigoroso e più trasparente, sempre tenendo in considerazione l'importanza della sorveglianza *post-marketing* per monitorare il profilo beneficio/rischio nel lungo termine.

Nel secondo *perspective*, di WH Maisel e T Kohno, viene evidenziato come le azioni regolatorie abbiano un importante risvolto sulla vulnerabilità in termini di sicurezza dei DM. Molti DM operano analisi complesse, hanno sofisticate capacità, possono registrare informazioni cliniche del paziente ed eventualmente trasmetterle anche in *wireless*. Pertanto è fondamentale garantire la *privacy* nella comunicazione dei dati, ed una funzionalità continuativa del DM per la completezza e l'integrità dei dati. L'attuale programma dell'FDA per stabilire la sicurezza di un DM richiede al fabbricante di usare un disegno e delle procedure di validazione che assegnino la confidenzialità, l'integrità e la disponibilità dei dati del paziente limitando l'accesso al *device* per i soli utilizzatori autorizzati. Tuttavia, i DM variano molto rispetto alle caratteristiche di sicurezza, soprattutto in assenza di una guida o di richieste specifiche da parte dell'FDA, variazioni che riflettono la classificazione dei DM sulla base del rischio: dispositivi con funzioni non essenziali e classificati a basso rischio richiedono solo dati di validazione e di autenticazione dell'utilizzatore.

Nella seconda giornata sono stati affrontati i temi della *Governance* del sistema con particolare riferimento alle dinamiche correlate alla scelta e ai costi sostenuti per l'acquisto di DM. Infatti, è sempre più evidente come garantire la disponibilità di dispositivi innovativi si inserisce in un quadro generale di sostenibilità economica e di appropriatezza d'uso. È emerso che esistono differenze interregionali di prezzi per lo stesso prodotto. Nell'ottica del problema del rientro dei costi, diventa necessario migliorare la qualità della spesa e dell'assistenza sanitaria, due elementi che non possono prescindere dal dialogo con i medici. Quindi, l'intervento centrale si rende necessario, ma non può supplire l'aspetto gestionale organizzativo delle Regioni. Il Repertorio dei DM è ormai una realtà ed è dell'ordine di grandezza del mercato italiano dei DM, l'Osservatorio dei consumi è necessario, almeno per operare un confronto tra Regioni. Il monitoraggio, in termini di vigilanza e sorveglianza, sia centrale che periferico, deve costituire strumento di informazione da usare per le procedure d'acquisto. Ma per realizzare ciò sono necessarie qualità e tempestività di aggiornamento: il dato deve essere sintetizzato e sistematizzato. La valutazione deve essere appropriata e non prestata solamente dal mondo del farmaco: solo così si può garantire la centralità del paziente. Nella gestione degli acquisti emerge, quindi, una linea comune nell'ottica di una centralizzazione, che deve però tenere conto delle differenti necessità di gestione per categorie diverse di DM, e quindi prevedere diversi contratti in base alle differenti tipologie. Sono quindi necessarie linee guida applicabili e aggiornate.

Il Clinico, o meglio una Commissione Medico-sanitaria, dovrebbe rivestire un ruolo fondamentale per la razionalizzazione degli acquisti garantendo la sicurezza del paziente, e le Società Scientifiche dovrebbero costituire un punto di riferimento per conoscere i fabbisogni e la tecnologia necessaria per soddisfarli. Anche per quanto concerne i DRG (raggruppamenti Omogenei di Diagnosi) esiste una differenza interregionale a cui si cerca di affiancare un approccio comune, soprattutto là dove a codici specifici non necessariamente corrispondono DRG specifici. In questo contesto l'ICD-9 ha

previsto nuovi codici per i DM nei campi dell'ortopedia, cardiologia, cardiocirurgia, chirurgia bariatrica, chirurgia della mammella e neurochirurgia.

L'ultima sessione è stata dedicata all'ultima normativa sulla pubblicità. Il Ministero, infatti, ha approvato il 25 gennaio 2010 una linea guida sull'utilizzo dei nuovi mezzi di diffusione nella pubblicità sanitaria concernente medicinali di automedicazione, DM, Dispositivi medico-diagnostici in vitro, presidi medico-chirurgici e medicinali veterinari.

In particolare, le nuove linee guida, redatte in accordo con l'AIFA, fanno riferimento ai nuovi mezzi di diffusione quali web, sms, mms e posta elettronica, e hanno lo scopo di garantire la più rigorosa protezione del consumatore, riguardo soprattutto nel caso di prodotti con significativo impatto sulla salute.

Parole chiave: Dispositivi Medici; sperimentazione clinica; pubblicità; aspetti regolatori e normativi

Riferimenti bibliografici

Garber A. Modernizing devices regulation. N Engl J Med 2010; 363:1161-63.

Maisel WH, Kohno T. Improving the security and privacy of implantable medical devices. N Engl J Med 2010; 362:1164-66.

Dispositivi medici. Aspetti regolatori e operativi. II edizione. Roma 2010 (disponibile alla pagina http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1238_allegato.pdf).

Linee guida del 17 febbraio 2010, in merito all'utilizzo di nuovi mezzi di diffusione (disponibile alla pagina http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_20_listaFile_itemName_1_file.pdf)

Stent medicati semplici versus complessi per le lesioni alla biforcazione coronarica: lo studio BBC ONE (*British Bifurcation Coronary Study: Old, New, and Evolving Strategies*)

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Le lesioni alla biforcazione coronarica sono considerate ad alto rischio per l'angioplastica a causa della maggiore incidenza di dissezione, infarto miocardico e chiusura acuta del vaso.

Grazie all'avvento degli stent, tali rischi sono stati ridotti. Anche se è stata osservata con una certa frequenza la restenosi all'interno dello stent a livello dell'ostio della branca laterale, le evidenze indicano che gli stent medicati sono associati ad un'incidenza relativamente bassa di restenosi.

Lo studio BBC ONE ha confrontato la strategia di impianto "provisional" di stent a T con la tecnica di impianto di 2 stent. Si tratta di un trial randomizzato prospettico multicentrico, condotto nel Regno Unito, in cui sono stati inclusi pazienti >18 anni di età e con coronaropatia a livello della biforcazione che ha richiesto un intervento coronarico percutaneo (PCI), in cui il diametro del vaso principale di riferimento era $\geq 2,5$ mm e quello della branca laterale $\geq 2,25$ mm.

I criteri principali di esclusione erano un restringimento del ramo principale sinistro non protetto $\geq 50\%$, l'angioplastica primaria per infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST, shock cardiogeno, occlusione cronica totale di uno dei due vasi, lesione di tipo C o alla biforcazione che ha richiesto PCI, una frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 20\%$, una conta piastrinica $\leq 50 \times 10^9/\text{mm}^3$, un'aspettativa di vita <12 mesi o la presenza di importanti allergie.

Prima di PCI, sono stati valutati lo stato dell'angina (Canadian Cardiovascular Society) e i farmaci antianginosi. La terapia con aspirina 75 mg/die è stata continuata se il paziente era stabilizzato (>3 giorni) con questo farmaco, altrimenti veniva somministrata alla dose di 300 mg ≥ 3 ore prima di PCI. La terapia con clopidogrel 75 mg/die è stata continuata se il paziente era stabilizzato (>3 giorni) con questo farmaco, altrimenti veniva somministrato alla dose di 600 mg ≥ 3 ore prima di PCI. Inoltre, i pazienti sono stati trattati con eparina non frazionata per via endovenosa 70 UI/kg all'inizio della procedura e per mantenere il tempo di coagulazione attivato ≥ 200 secondi durante la procedura. Gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa sono stati utilizzati a discrezione dell'operatore.

All'inizio della procedura sono stati misurati i livelli ematici di creatinina chinasi (CK) e di troponina.

Nello studio è stato utilizzato lo stent ad eluizione di paclitaxel (TAXUS, Boston Scientific Corp). I pazienti randomizzati al braccio con stent semplici sono stati sottoposti a strategia di impianto provisional di stent a T, quelli con impianto di stent complessi sono stati sottoposti ad una procedura con crush o culotte, a scelta dell'operatore.

Dopo PCI, la tecnica emostatica e l'uso di dispositivi di chiusura vascolare erano a discrezione dell'operatore. I livelli di CK e troponina sono stati misurati 16-22 ore dopo PCI. Aspirina 75 mg/die e clopidogrel 75 mg/die sono stati somministrati per un minimo di 9 mesi.

Gli eventi avversi sono stati monitorati all'inizio della randomizzazione e fino alla fine del periodo di follow-up (9 mesi). Durante il follow-up, i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio per telefono o in ospedale a 3 e a 6 mesi e poi, a 9 mesi, alla visita finale in ospedale, quando sono stati valutati il Canadian Cardiovascular Society grade e i farmaci antianginosi.

L'end point primario dello studio era rappresentato da un outcome composito (morte da tutte le cause, infarto miocardico e scompenso del vaso target) a 9 mesi.

Gli end point secondari includevano i componenti individuali dell'end point primario, lo stato di angina (Canadian Cardiovascular Society; score della terapia anti-angina) e le ripetute angiografie a 9 mesi. Gli end point legati alla procedura includevano il successo della procedura, il completamento del gonfiaggio finale simultaneo di 2 palloncini quando necessario, gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) intraospedalieri, gli eventi avversi gravi non-MACE intraospedalieri, la durata della procedura, il tempo della fluoroscopia e la dose di raggi X.

Nel periodo compreso tra dicembre 2004 e dicembre 2007, in 21 centri inglesi e irlandesi, sono stati randomizzati 500 pazienti, di cui 3 sono stati esclusi per diverse ragioni. Sono stati sottoposti ad angioplastica 249 soggetti nel gruppo con stent semplici e 248 in quello con stent complessi.

Nel gruppo sottoposto a procedura con culotte, l'89% dei pazienti ha avuto il completamento della procedura con successo vs il 72% nel gruppo con crush. La maggior parte dei casi di scompenso è stata attribuita a mancata fissazione della branca laterale (23/31 crush vs 2/3 culotte).

Il follow-up a 9 mesi era completo per lo stato vitale in tutti i 500 pazienti. Due soggetti sono stati persi al follow-up dopo il trattamento indice, ma i dati di mortalità relativi a questi 2 pazienti sono stati ottenuti tramite il servizio di monitoraggio dell'Office of National Statistics. Tre pazienti non sottoposti all'intervento correlato al trial sono stati sottoposti a follow-up per l'end point primario, ma nessun dato era disponibile sulla procedura o sull'end point secondario. In tutti gli altri il follow-up è stato completo.

Nei pazienti con stent semplici, l'end point primario composito (mortalità, infarto miocardico, fallimento del vaso target) è stato osservato nell'8% vs 15,2% nel gruppo con stent complessi (HR, 2,02; CI 95% 1,17-3,47; p=0,009).

Nella maggior parte dei casi, nel gruppo con stent complessi, l'aumento degli eventi era relativo ad infarto miocardico (11,2% vs 3,6% nel gruppo con stent semplici; p=0,001), verificatosi soprattutto durante la procedura o subito dopo. Dopo la procedura, i dati sui biomarker cardiaci sono stati ottenuti, rispettivamente, nel 93% (CK) e nel 97% (CK o troponina) dei pazienti.

Tra i due gruppi non sono state osservate differenze nell'incidenza di scompenso del vaso target (7,2 nel gruppo con stent complessi vs 5,6 nel gruppo con stent semplici; p=0,43), ma nel gruppo con stent complessi le ripetute rivascolarizzazioni più spesso riguardavano il bypass coronarico. Rispetto al gruppo con stent semplici, in quello con stent complessi, è stato osservato un aumento dell'incidenza di MACE intraospedalieri (8% vs 2%; risk ratio 4; 1,53-10,49; p=0,002), così come della dose di raggi X e dell'uso di materiali di consumo.

Inoltre, rispetto al gruppo con stent semplici, nel gruppo con stent complessi, è stata osservata una tendenza verso una maggiore incidenza di eventi avversi gravi non-MACE intraospedalieri (10 nel gruppo con stent complessi vs 4 nel gruppo con stent semplici), emorragie maggiori per trombolisi in infarto miocardico (TIMI) (3 vs 1), trasfusioni di sangue (6 vs 1), tamponamento cardiaco (2 vs 1), versamento pericardico senza tamponamento (3 vs 1), stroke (1 vs 0) e dissezione del ramo principale sinistro (1 vs 0), ma non nella riparazione chirurgica del vaso (0 vs 1).

Prima della procedura, il Canadian Cardiovascular Society grade era >2 nel 73% dei pazienti, percentuale che si è ridotta al 14% in entrambi i gruppi dopo 9 mesi di follow-up (risk ratio 1,01; 0,65-1,57). In modo simile, l'indice medio di angina era pari a 2,06 prima della procedura, mentre si è ridotto a 1,38 dopo 9 mesi di follow-up, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi (1,39 nel gruppo con stent semplici vs 1,37 nel gruppo con stent complessi; $p=0,77$).

Questo ampio trial randomizzato, che ha focalizzato l'attenzione sulle strategie di stent da utilizzare a livello delle biforcazioni, ha evidenziato che, nei casi di branca laterale con diametro $\geq 2,25$ mm ed un vaso principale con diametro $\geq 2,5$ mm, è preferibile un approccio provisional con stent T rispetto alla strategia sistematica con 2 stent.

Studi precedenti non avevano dimostrato nè un chiaro vantaggio nè un netto svantaggio con strategie più complesse; pertanto, questo studio è unico nel dimostrare una palese differenza tra i due approcci. Ci sono alcune differenze tra lo studio BBC ONE e il Nordic Bifurcation Study (*Steigen TK et al. Circulation 2006; 114: 1955-61*), in cui ad esempio è stato escluso l'infarto miocardico periprocedurale come end point primario. Inoltre nel Nordic Bifurcation Study sono stati utilizzati stent medicati con sirolimus, mentre nel BBC ONE è stato impiegato lo stent ad eluizione di paclitaxel.

Anche tra lo studio CACTUS (*Erglis A et al. Circ Cardiovasc Intervent 2009; 2: 27-34*) e il BBC ONE sono stati evidenziati risultati diversi sugli end point clinici primari, probabilmente perchè nello studio CACTUS è stata utilizzata una strategia semplice più aggressiva.

Lo studio BBC ONE presenta alcuni limiti. Intanto, è stato disegnato come trial clinico senza un follow-up angiografico. Inoltre, non si è limitato alle biforcazioni vere e proprie. Sono state trattate lesioni aggiuntive nel 16% dei casi con stent semplici e nel 20% dei casi con stent complessi. L'impatto dell'ulteriore intervento sui vasi è stato limitato dall'esclusione di pazienti con ulteriori lesioni complesse (alla biforcazione o di tipo C). Infine, durante il trial, gli investigatori locali avevano accesso ai dati dei propri pazienti (ma non a quelli degli altri centri) e ciò potrebbe aver portato ad un bias di selezione nel trial.

Lo studio ha evidenziato che, nel trattamento delle lesioni coronariche alla biforcazione, una tecnica sistematica con impianto di 2 stent è associata a procedure più prolungate, dosi superiori di raggi X, maggiori complicanze procedurali ed un'incidenza superiore di MACE intraospedalieri e dopo 9 mesi di follow-up.

Nella maggior parte delle lesioni alla biforcazione, la strategia provisional con impianto di stent a T dovrebbe rappresentare il trattamento prioritario. Tuttavia, ci possono essere sottotipi di biforcazione coronarica che necessitano di una strategia sistematica con 2 stent.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti dalla Boston Scientific.

Parole chiave: stent semplici/complessi, lesioni alla biforcazione coronarica, trial randomizzato.

Riferimento bibliografico

Hildick-Smith D et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation* 2010; 121: 1235-43.

Confronto sull'esito clinico tra stent medicato con zotarolimus e stent medicato con sirolimus in pazienti con infarto miocardico acuto con innalzamento del segmento ST

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Gli stent ad eluizione di zotarolimus (ZES) appartengono alla seconda generazione di stent medicati, costituiti da un nuovo agente antiproliferativo ed uno stent coronarico in lega di cobalto rivestito con polimero di fosforilcolina.

Nello studio clinico ENDEAVOR III il confronto fra ZES e stent ad eluizione di sirolimus (SES) ha dimostrato un esito clinico paragonabile (mortalità da tutte le cause, infarto miocardico, rivascolarizzazione ripetuta del vaso target) ed assenza di trombosi da stent ma un tasso maggiore sia di perdita tardiva di lume in-segment che di ristrenosi binaria in-segment negli ZES (*Kandzari DE et al. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2440*).

Fino ad oggi non è stato valutato l'esito clinico dell'uso di ZES rispetto a SES di pazienti non selezionati con caratteristiche ad alto rischio clinico (infarto miocardico acuto, insufficienza renale, disfunzione sistolica ventricolare sinistra) e con lesioni complesse (lesione ostiale, lesione lunga etc.).

Scopo di questo studio è stato il confronto sull'esito clinico nell'impiego di ZES rispetto a SES in pazienti non selezionati con infarto miocardico acuto con innalzamento del segmento ST (STEMI).

Fra gennaio 2007 e gennaio 2008 sono stati arruolati dal registro nazionale Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) 873 pazienti con STEMI (62,5±12,7 anni; 73,9% maschi) sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI) con ZES (Endeavor, Medtronic Vascular, Santa Rosa, California; n=306 pazienti) o con SES (Cypher, Cordis, Johnson & Johnson, Miami Lakes, Florida; n=567 pazienti) posti nell'arteria coronarica associata all'infarto. Nel caso di stent multivasale è stato usato lo stesso tipo di dispositivo.

Il KAMIR, iniziato nel novembre 2005, è un registro nazionale prospettico multicentrico con tutti i dati di terapia ed esito di pazienti con diagnosi di infarto miocardico acuto (IMA) in cura presso 50 ospedali attrezzati per PCI e chirurgia cardiaca.

I criteri di inclusione sono stati: età ≥18 anni; anamnesi con innalzamento del segmento ST >2 mm in ≥2 derivazioni precordiali o >1 mm in ≥2 derivazioni dell'arto; comparsa di blocco della branca sinistra all'ECG con concomitante aumento di almeno un biomarcatore cardiaco di necrosi (creatin chinasi-MB, troponina I e T); presenza di shock cardiogenico, disfunzione sistolica ventricolare sinistra, o malattia coronarica principale sinistra; PCI in caso di fallimento della trombolisi; assenza di allergia a zotarolimus o sirolimus o di controindicazioni a procedure di rivascolarizzazione o terapie farmacologiche; assenza di precedenti PCI o interventi di bypass coronarico dell'arteria associata all'infarto; prospettiva di vita ≥12 mesi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia con aspirina ≥100 mg, clopidogrel (dose di carico 300-600 mg), eparina non frazionata (50-70 UI/kg) al fine di mantenere il tempo di coagulazione attivato fra 250-300 secondi prima e durante la procedura. A 198 pazienti è stata somministrato cilostazol dopo PCI per ≥1 mese. A discrezione del chirurgo ed in caso evidenza angiografica di trombo durante l'intervento è stato somministrato un'antagonista del recettore della glicoproteina IIb/IIIa.

Il follow-up clinico è avvenuto dopo 1, 6, 12 mesi.

Gli end point primari sono stati eventi cardiaci avversi maggiori (un composito di mortalità da tutte le cause, MIA, rivascolarizzazione della lesione target) durante il follow-up.

Nel primo anno di follow-up, in 140 pazienti sono stati evidenziati eventi cardiaci avversi maggiori con un'incidenza significativamente minore nel gruppo SES (ZES=20,5% vs SES=13,6%, p<0.004; HR 1,52; IC 95% 1.07-2.16, p=0.02). L'uso di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa e l'insorgenza di malattia coronarica multivasale sono stati maggiormente evidenziati in pazienti con SES.

Pur avendo avuto, i soggetti con SES, una ridotta rivascularizzazione della lesione target (HR 2,16; 1.01-4.59, p=0.046) o del vaso target (HR 2,24; 1.18-4.24, p=0.013), fra i due gruppi non sono state riscontrate differenze significative sul tasso di mortalità o MIA (HR 1.37; 0.91-2.05, p=0.129).

In conclusione i SES, pur avendo un importante bias negativo dal momento che sono stati impiegati in lesioni di lunghezza maggiore e diametro ridotto ed in presenza di malattia dei 3 vasi, si sono dimostrati migliori dal punto di vista angiografico in quanto hanno determinato un esito clinico migliore, senza peraltro differire sul profilo di sicurezza dai ZES in pazienti con STEMI.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: stent medicato zotarolimus/sirolimus, infarto miocardico acuto, innalzamento del segmento ST.

Riferimento bibliografico

Kim HK et al. Comparison of outcomes between Zotarolimus- and sirolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2010; 105: 813-8.

CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott.ssa Carla Scollo (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it

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 Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311

sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (sif@unito.it), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter “SIF – Farmaci in Evidenza” senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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