



**Newsletter numero 59 del 01.06.2010**

---

**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**

- **I benefici degli inibitori di pompa protonica non sempre ne giustificano i potenziali rischi**
  - **Usò degli inibitori di pompa protonica, frattura dell'anca e modifiche della densità minerale ossea in donne in post-menopausa: risultati dallo studio WHI (*Women's Health Initiative*)**
  - **Inibitori di pompa protonica e rischio di infezioni ricorrenti da Clostridium difficile**
  - **Soppressione iatrogena della secrezione acida gastrica e rischio di infezioni nosocomiali da Clostridium difficile**
- **La qualità dei report degli studi randomizzati nel 2000 e nel 2006: studio comparativo sugli articoli indicizzati in PubMed**
- **Effetto della prescrizione di antibiotici in medicina generale sulla resistenza antibiotica del singolo paziente. Revisione sistematica e metanalisi**
- **Cadute e fratture in donne anziane trattate con elevate dosi annuali di vitamina D orale: un RCT**
- **Aspirina+eparina o aspirina in monoterapia per l'aborto ricorrente: lo studio ALIFE (*Anticoagulants for Living Fetuses*)**
- **Pioglitazone, vitamina E o placebo nella steatoepatite non alcolica: lo studio PIVENS (*Pioglitazone versus Vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with Nonalcoholic Steatohepatitis*)**

***Dispositivi medici in evidenza***

- **Applicazione di solfato di calcio nel trattamento ortodontico-chirurgico dei denti inclusi: una nuova procedura per il controllo dell'emostasi**
- **Efficacia e sicurezza degli stent medicati nella ricanalizzazione dell'occlusione totale coronarica cronica: una revisione sistematica e una metanalisi**
- **Stent medicati con everolimus versus paclitaxel nella malattia coronarica: lo studio SPIRIT IV (*Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions IV*)**

**I benefici degli inibitori di pompa protonica non sempre ne giustificano i potenziali rischi**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Gli inibitori di pompa protonica (proton pump inhibitors, PPI) rappresentano la terza classe di farmaci più venduta negli Stati Uniti. Tuttavia, per la maggior parte dei pazienti, gli eventi avversi ad essa correlati non superano i benefici.

Per ridurre l'uso indiscriminato è necessario intervenire sia sui medici che sui pazienti. I medici dovrebbero prevedere terapie alternative per la dispepsia funzionale, prescrivere brevi cicli di terapia con PPI (dopo averne evidenziato rischi e benefici) e considerare la possibilità di sospendere il trattamento nei pazienti asintomatici.

Del resto, se i pazienti subiscono gli effetti avversi dei PPI, saranno i primi a volere delle terapie alternative.

È importante quindi riconsiderare l'atteggiamento prescrittivo, ricordando che "Primum non nocere".

**Riferimento bibliografico**

Katz MH. Failing the acid test. Benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. Arch Intern Med 2010; 170: 747-48.

**Uso degli inibitori di pompa protonica, frattura dell'anca e modifiche della densità minerale ossea in donne in post-menopausa: risultati dallo studio WHI (Women's Health Initiative)**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

È stato ipotizzato che la terapia a lungo termine con i PPI (\*) aumenta il rischio di fratture mediante un'alterazione dell'assorbimento del calcio. Parecchi studi epidemiologici di ampie dimensioni hanno suggerito una possibile associazione, seppur non statisticamente significativa, tra uso di PPI e fratture osteoporotiche. L'impiego dei PPI non è stato invece correlato a fratture dell'anca in pazienti senza fattori predisponenti.

Un aumento del rischio di fratture dell'anca, seppur di modesta entità, era stato invece individuato per gli antagonisti dei recettori istaminergici H<sub>2</sub> (anti-H<sub>2</sub>). I dati relativi alla correlazione tra uso di PPI e densità minerale ossea sono piuttosto limitati, ma queste informazioni potrebbero essere importanti al fine di chiarire la plausibilità biologica dell'associazione PPI-fratture.

In questa analisi sono state esaminate le correlazioni tra impiego di PPI e rischio di fratture (spinali, all'anca, ad avambraccio o polso, e fratture totali) e le variazioni a 3 anni della densità minerale ossea, utilizzando i dati provenienti dallo studio WHI.

Il WHI include uno studio osservazionale (OS) ed alcuni trial clinici (TC) sull'uso della terapia ormonale sostitutiva, supplementi di vitamina D e calcio e modifiche della dieta in donne in età post-menopausale. Le donne, di età compresa tra 50 e 79 anni, sono state reclutate a partire dal 1 ottobre 1993 fino al 31 dicembre 1998 in 40 centri clinici statunitensi.

Questa analisi prospettica ha considerato le donne arruolate nel WHI-OS (n=93.675) e nel WHI-TC (n=68.131) con anamnesi negativa per frattura dell'anca. Il follow-up si è concluso il 18 settembre 2005 con una durata media pari a 7.8 anni. Le informazioni erano complete per un totale di 130.847 donne. Le fratture totali sono state definite come tutte le fratture cliniche riportate ad eccezione di quelle relative a costole, sterno, cranio o volto, dita e vertebre cervicali.

I farmaci considerati nell'analisi sono stati i PPI (esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo) ed gli anti-H<sub>2</sub> (cimetidina, famotidina, nizatidina e ranitidina). La durata d'uso è stata suddivisa in 3 categorie (<1 anno, 1-3 anni o >3 anni). Le informazioni sui dosaggi non erano reperibili.

Le donne che assumevano in contemporanea PPI e anti-H2 sono state incluse nel gruppo delle utilizzatrici di PPI, vista la maggiore potenza dell'effetto antiacido di quest'ultima classe di farmaci.

Su una coorte costituita complessivamente da 161.806 donne, 3396 (2,1%) utilizzavano correntemente un PPI e 10.016 (6,2%) soltanto un anti-H2. Tra le donne trattate con PPI al basale, l'11,5% impiegava il farmaco da oltre 3 anni, il 44,8% da 1 a 3 anni e il 43,7% da meno di 1 anno. L'omeprazolo (n=2875; 84,7%) ed il lansoprazolo (n=521; 15,3%) sono stati gli unici PPI utilizzati. Rispetto alle non utilizzatrici, le donne trattate con PPI, al basale, presentavano una maggiore frequenza di obesità, osteoporosi e storia di fratture, terapia antidiabetica, uso di alcune categorie di farmaci (es. psicofarmaci, terapia ormonale).

Durante un periodo di follow-up pari a 1.005.126 anni-persona, sono stati registrati 1500 casi di frattura dell'anca, 4881 di fratture all'avambraccio o al polso, 2315 di fratture spinali cliniche e 21.247 di fratture totali. I tassi annuali di fratture all'anca corrispondevano allo 0,15% per le non utilizzatrici e allo 0,19% per le utilizzatrici di PPI.

Dai modelli aggiustati, non è stata individuata una correlazione tra uso di PPI e rischio di frattura all'anca (HR 1,00; IC 95% 0,71-1,40). Per le donne trattate con PPI è stato però evidenziato un aumento del rischio di fratture spinali cliniche (HR 1,47; 1,18-1,82), di fratture all'avambraccio o al polso (HR 1,26; 1,05-1,51) e delle fratture totali (HR 1,25; 1,15-1,36).

Non è stata individuata alcuna associazione tra uso di anti-H2 e fratture dell'anca, spinali e dell'avambraccio o polso, ma è stato osservato un aumento, seppur minimo, delle fratture totali (HR 1,08; 1,02-1,14).

Il 68,4% delle utilizzatrici correnti di PPI utilizzava ancora il farmaco dopo 3 anni di follow-up. Tra le 137.505 donne appartenenti al gruppo delle non utilizzatrici al basale, 6211 (4,5%) avevano successivamente assunto un PPI.

Per quanto riguarda le fratture totali, è stata individuata un'interazione tra uso di PPI e fascia d'età (p=0,02) e storia di fratture in siti diversi dall'anca (p=0,02). È stato infatti determinato un aumento del rischio di fratture totali con impiego di PPI nelle pazienti di età <70 anni.

Tra le utilizzatrici di PPI senza storia pregressa di fratture, il rischio risultava più elevato del 32% rispetto alle non utilizzatrici (HR 1,32; 1,20-1,46). Invece, nelle donne con anamnesi positiva per fratture, le utilizzatrici di PPI avevano un HR di 1,04 (0,87-1,24) rispetto alle non utilizzatrici.

Le misurazioni della densità minerale ossea al basale non variavano tra i due gruppi, mentre un effetto marginale è stato osservato all'anca con l'uso dei PPI prolungato a 3 anni (p=0,05).

Gli autori riconoscono alcune limitazioni dello studio, che devono essere prese in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati. Le donne trattate con PPI avevano in maggior misura patologie croniche (inclusa l'osteoporosi) e specifici fattori di rischio per le fratture (età avanzata, storia pregressa di fratture).

Sebbene sia stato effettuato un aggiustamento delle differenze basali, non possono essere esclusi, come per tutti gli studi osservazionali, fattori di confondimento residui o non misurati. Altre limitazioni consistono nella mancanza di informazioni sui dosaggi o sull'uso pregresso dei PPI.

In quest'analisi, l'impiego dei PPI non è risultato associato in maniera significativa al rischio incidente di fratture all'anca, neppure con una durata d'uso prolungata dei farmaci. È stato, invece, osservato un incremento del rischio di altri tipi di fratture (spinali cliniche, ad avambraccio o polso, e fratture totali).

(\*) Il 25 maggio 2010 la Food and Drug Administration (FDA) ha pubblicato un avviso sul possibile aumento del rischio di fratture spinali, dell'anca e del polso conseguente all'uso dei PPI. Queste nuove informazioni di sicurezza si basano sui risultati di una revisione di diversi studi epidemiologici che avevano individuato il rischio di fratture nei pazienti trattati con PPI ad alte dosi o per terapie prolungate (≥1 anno).

La FDA esorta gli operatori sanitari a considerare, al momento della prescrizione di un PPI, il dosaggio minimo e la durata della terapia più breve possibile atta a garantire il trattamento della patologia del paziente (Pronton Pump Inhibitors (PPI): class labeling change. <http://www.fda.gov>).

**Conflitto di interesse:** un autore dello studio ha ricevuto grant da alcune ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** PPI, fratture, studio prospettico.

#### Riferimento bibliografico

Gray SL et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2010; 170: 765-71.

### Inibitori di pompa protonica e rischio di infezioni ricorrenti da *Clostridium difficile*

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Pur essendo considerati relativamente sicuri, i PPI sono stati associati al rischio di infezioni, tra cui quella da *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile infection*, CDI).

Tale associazione è stata rilevata da diversi studi osservazionali che hanno riscontrato un aumento di CDI 2-3 volte maggiore negli utilizzatori di PPI rispetto ai non user, ma non è stata confermata da altri.

Per chiarire l'esatta correlazione tra l'impiego di PPI e CDI ricorrente è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando i dati del New England Veterans Healthcare System (VISN 1).

L'outcome primario era dato dal riscontro positivo di tossina di *C. difficile* dopo 15-90 giorni dalla diagnosi di CDI. Sono stati esclusi i pazienti deceduti o con riscontro di infezione dopo 90 giorni.

Nel periodo compreso tra il 1° ottobre 2004 ed il 30 settembre 2008, sono stati identificati 1166 pazienti con diagnosi di CDI, trattati con metronidazolo o vancomicina, di cui 527 trattati con qualsiasi PPI per via orale entro 14 giorni dalla diagnosi di infezione e 639 non trattati con PPI.

I pazienti inseriti nella coorte erano soprattutto maschi (97,2%), con un'età media di 74 anni.

Quasi tutti i pazienti trattati (96,7%) avevano ricevuto omeprazolo 20 mg/die o dosi equivalenti di un altro PPI; gli altri pazienti avevano ricevuto dosi più alte o più basse.

I pazienti esposti a PPI, rispetto ai non esposti, avevano una maggiore prevalenza di malattia ischemica coronarica, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia esofagea, ulcera peptica, malattie reumatologiche ed esposizione a corticosteroidi sistemici. Inoltre, erano più frequentemente pazienti ricoverati con periodi di degenza >14 giorni e più spesso esposti ad antibiotici diversi da quelli indicati per CDI durante il follow-up.

Tra gli esposti, 434 hanno continuato ad assumere PPI durante il follow-up, mentre nei non esposti solo 41 pazienti hanno assunto PPI nello stesso periodo.

L'outcome primario di riscontro positivo di tossina di *C. difficile* si è verificato in 251 pazienti. L'incidenza grezza nei 15-90 giorni di follow-up è stata più elevata negli esposti rispetto ai non esposti (25,2% vs 18,5%) con un HR di 1,42 (IC 95% 1,11-1,82; p=0,006) per gli esposti.

Dopo aggiustamento per età, trattamento iniziale di CDI incidente, eventuale esposizione ad altri antibiotici, durata della degenza ospedaliera, comorbidità al basale e farmaci concomitanti, il valore di HR associato all'esposizione a PPI è rimasto 1,42 (1,10-1,83; p=0,008).

È stato inoltre riscontrato un aumento del rischio di ricorrenza dell'infezione associato a PPI nei soggetti >80 anni (HR 1,86; 1,15-3,01) ed in quelli esposti ad altri antibiotici (HR 1,71; 1,11-2,64),

anche se lo studio non aveva la potenza sufficiente a rilevare differenze statisticamente significative.

I risultati di questo studio indicano che l'uso concomitante di PPI e la terapia per CDI è stata associata ad un aumento del 42% del rischio di ricorrenza di CDI nei successivi 15-90 giorni.

Uno dei possibili meccanismi indicati per spiegare questa associazione è l'aumento del pH che potrebbe facilitare la crescita di flora potenzialmente patogena nel tratto gastroenterico; anche se le spore di *C. difficile* sono acido-resistenti, le forme vegetative sono sensibili all'acidità; l'aumento del pH potrebbe, inoltre, favorire la conversione delle spore alle forme vegetative nel tratto gastroenterico superiore.

I punti di forza dello studio consistono nell'aver utilizzato un ampio database, contenente molteplici informazioni (analisi di laboratorio, prescrizioni, dati amministrativi) e nell'aver effettuato analisi di sensibilità.

Come tutti gli studi di questo tipo, è importante sottolineare come i risultati dipendano dalla qualità dei database utilizzati, che potrebbe portare ad errori di classificazione. Inoltre, la positività al test per la tossina di *C. difficile* non indica necessariamente una recidiva clinicamente rilevante e questo potrebbe aver portato ad una potenziale errata classificazione dell'outcome.

Lo studio, inoltre, è stato condotto su una popolazione prevalentemente anziana e di sesso maschile, limitando la generalizzazione dei risultati ottenuti.

Comunque, considerando la morbilità ed i costi associati a CDI ricorrente e la mancanza di fattori di rischio prontamente modificabili, questo studio sottolinea la necessità di una valutazione critica dell'uso di PPI in pazienti in trattamento per CDI.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal Veterans Affairs Cooperative Studies Program.

**Parole chiave:** PPI, infezione da *Clostridium difficile*, studio di coorte.

#### Riferimento bibliografico

Linsky A et al. Proton Pump Inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. Arch Intern Med 2010; 170: 772-78.

### Soppressione iatrogena della secrezione acida gastrica e rischio di infezioni nosocomiali da *Clostridium difficile*

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

L'incidenza e la gravità delle infezioni da *Clostridium difficile* sono in aumento e la maggior parte dei casi è sia di natura nosocomiale che iatrogena. Recentemente, è stata rivolta sempre maggiore attenzione alla possibile associazione, biologicamente plausibile, tra uso di PPI e infezione da *C. difficile*.

L'obiettivo di questo ampio studio di coorte, è stato esaminare la correlazione tra aumento dei livelli di soppressione farmacologica della secrezione acida e acquisizione nosocomiale di *C. difficile*.

Lo studio ha utilizzato i dati relativi a pazienti con dimissione ospedaliera compresa tra il 2004 e il 2008 dal Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston (Massachusetts).

I dati sono stati estratti da un database contenente informazioni relative a ricovero, caratteristiche demografiche, codice della diagnosi alla dimissione, prescrizione di farmaci, risultati microbiologici, durata del ricovero e mortalità dei pazienti ricoverati.

I criteri di inclusione dello studio erano età  $\geq 18$  anni, periodo di ricovero  $\geq 3$  giorni.

L'esposizione principale al farmaco era la terapia di soppressione della secrezione acida e veniva classificata come la più intesa terapia di soppressione acida ricevuta prima di ottenere un test positivo per il C. difficile o della dimissione dall'ospedale.

I 4 gruppi di farmaci soppressori della secrezione acida utilizzati sono stati classificati in: nessun trattamento, antagonisti del recettore istaminergico H<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>RA), PPI somministrati quotidianamente e PPI somministrati più di 1 volta al giorno.

Sono stati valutati i potenziali fattori predittivi importanti di infezione da C. difficile quali uso di antibiotici durante il ricovero prima di una diagnosi di infezione da C. difficile o alla dimissione, classificando i pazienti in funzione dell'utilizzo di questi farmaci (nessuno, basso, elevato).

L'outcome di interesse, ovvero la comparsa di infezione nosocomiale da C. difficile, è stato definito come un nuovo risultato positivo al test per la tossina del C. difficile oppure dopo il terzo giorno di permanenza in ospedale. È stata inclusa solo una prima diagnosi di infezione da C. difficile mentre sono stati esclusi i ricoveri successivi di pazienti con infezione in corso.

Nello studio, 101.796 pazienti erano eleggibili per la valutazione. Le infezioni nosocomiali da C. difficile sono state rilevate in 665 casi (0.7% dei ricoveri). In generale, i pazienti con l'infezione erano più anziani, maschi e con patologie concomitanti quali insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale e cancro. L'esposizione agli antibiotici è stata fortemente associata allo sviluppo di C. difficile che, come infezione nosocomiale, è stata correlata ad un'elevata mortalità.

In un'analisi non aggiustata, l'aumento dell'uso dei soppressori della secrezione gastrica è stato associato ad un incremento dei tassi di infezione nosocomiale da C. difficile. All'aumentare dei livelli di inibizione della secrezione gastrica, anche il rischio di sviluppare infezioni nosocomiali da C. difficile è aumentato, passando dallo 0.3% (95% CI 0.21-0.31) allo 0.6% (0.49-0.79), allo 0.9% (0.80-0.98), all'1.4% (1.15-1.71).

La terapia antibiotica è risultata un forte fattore predittivo dell'infezione da C. difficile: 0.2% in pazienti non trattati con antibiotici, 0.4% nei trattati con antibiotici a basso rischio e 1.1% nei trattati con antibiotici ad alto rischio ( $p < 0.001$ ). Dopo aggiustamento per condizioni di comorbidità, età, trattamento con antibiotici e probabilità di ricevere soppressori della secrezione acida, l'associazione persisteva.

Nell'analisi principale è stato riscontrato che, all'aumentare dei livelli di inibizione della secrezione acida, aumentava il valore dell'odds aggiustato passando da un valore di 1 (valore di riferimento, nessuna soppressione acida) a 1,53 (1,12-2,10) per gli H<sub>2</sub>RA, a 1,74 (1,39-2,18) per i PPI 1 volta/die e a 2,36 (1,79-3,11) per i PPI più di 1 volta/die.

Lo studio presenta dei limiti: disegno di tipo osservazionale, presenza di alcuni fattori confondenti, mancanza di dati relativi all'uso di soppressori della secrezione gastrica o di antibiotici prima del ricovero.

L'aumento dei livelli di soppressione acida farmacologica è stato associato ad un incremento del rischio di infezione nosocomiale da C. difficile.

Le evidenze di un effetto dose-risposta supportano l'ipotesi di una correlazione causale tra gli eventi.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** *Clostridium difficile*, inibitori della secrezione gastrica, studio osservazionale.

**Riferimento bibliografico**

Howell MD et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Arch Intern Med 2010; 170: 784-90.

**La qualità dei report degli studi randomizzati nel 2000 e nel 2006: studio comparativo sugli articoli indicizzati in PubMed**

A cura delle Dott.sse Sabrina Montagnani e Alessandra Pergola e del Dott. Marco Tuccori

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare le caratteristiche dei report e i dettagli metodologici degli studi clinici randomizzati indicizzati in PubMed nel 2000 (N=519) e nel 2006 (N=616), per stabilire se la qualità dei report è migliorata dopo la pubblicazione dello statement CONSORT del 2001 (*Consolidated Standards of Reporting Trials Statement*).

Il CONSORT, prima versione del 1996 rivista nel 2001, fornisce raccomandazioni agli autori su come riportare i risultati di un trial (\*).

Nella prima parte di questo studio è stato verificato in che misura i report degli studi randomizzati pubblicati nel 2006 abbiano seguito le raccomandazioni contenute nel CONSORT Statement. Nella seconda parte è stato valutato se la qualità dei report dei trial randomizzati era migliorata rispetto ad una verifica analoga effettuata nel 2000 prima della pubblicazione del CONSORT Statement (*Chan AW, Altman DG. Lancet 2005; 365: 1159-62*).

Nella prima fase è stata applicata la strategia di ricerca Cochrane, altamente sensibile per identificare i report degli studi randomizzati pubblicati a Dicembre 2006 e indicizzati su PubMed al 22 marzo 2007. Un trial randomizzato è stato definito come uno studio prospettico che valutava interventi di cura in persone assegnate in modo randomizzato a gruppi di trattamento.

Sono stati esclusi studi di efficacia o accuratezza di test diagnostici e report redatti in lingua diversa da quella inglese. Sono stati inclusi studi con disegno a gruppi paralleli (il soggetto viene randomizzato ad uno dei bracci di intervento), in cross-over (il soggetto viene esposto a ciascun intervento in sequenza randomizzata), cluster (gruppi di soggetti – ad esempio cliniche o scuole – sono allocati nei diversi bracci dello studio), fattoriali (i soggetti sono randomizzati ad interventi individuali o ad una combinazione di interventi) e split-body (studi in cui vengono randomizzati parti del corpo del singolo soggetto – ad esempio gli occhi).

Le stesse definizioni e gli stessi criteri erano stati utilizzati nella valutazione effettuata a Dicembre 2000 (*Chan AW, Altman DG. Lancet 2005; 365: 1159-62*) e indicizzata in PubMed al luglio 2002.

Successivamente, sono stati estratti i dettagli relativi ad una serie di informazioni generali e metodologiche per ogni articolo selezionato. Le informazioni generali comprendevano: disegno dello studio, tipo e settore specialistico della rivista, tipo di intervento, numero di centri di raccolta dati, numero di gruppi randomizzati e dimensione del campione. Le informazioni metodologiche comprendevano: uso del termine "randomizzato" nel titolo del report, outcome primario specificato, calcolo della potenza del campione, metodo di randomizzazione e allocazione dei soggetti, cecità.

È stata anche analizzata la presenza o meno di: diagramma in flow chart dei partecipanti, perdita al follow-up in ogni braccio, tipo di analisi (intention-to-treat), dettagli della registrazione del trial, accesso al protocollo e fonti di finanziamento.

È stato inoltre verificato se il report era pubblicato su una rivista che nelle istruzioni per gli autori dichiarava di adottare il CONSORT Statement. L'estrazione dei dati è stata realizzata da 3 revisori che, in una prima fase, hanno validato un documento di raccolta dati che riducesse al minimo

l'interpretazione soggettiva degli studi e successivamente hanno valutato con il form ottenuto tutti gli studi selezionati.

La maggior parte degli studi erano a 2 bracci [379/519 (73%) nel 2000 vs 468/616 (76%) nel 2006], a gruppi paralleli [383/519 (74%) vs 477/616 (78%)], pubblicati in riviste specialistiche [482/519 (93%) vs 555/616 (90%)].

Sia nel 2000 che nel 2006, sono stati reclutati in media 80 soggetti per gli studi a gruppi paralleli. La percentuale di articoli che riportava studi su farmaci è diminuita tra il 2000 e il 2006 [da 393/519 (67%) a 356/616 (58%)], mentre la percentuale degli studi chirurgici ha avuto un incremento [da 51/519 (10%) a 128/616 (21%)].

Tra il 2000 e il 2006, è stato registrato un incremento della percentuale dei report che descrivevano l'outcome primario [RR 1.18 (95% CI 1.04-1.33)], il calcolo della potenza del campione [RR 1.66; 1.40-1.95], i metodi utilizzati per la randomizzazione (RR 1.62; 1.32-1.97) e l'occultamento dell'allocatione (RR 1.40; 1.11-1.76).

Non sono state osservate differenze nella percentuale degli studi che hanno fornito dettagli specifici su quali delle figure coinvolte nello studio fossero in cieco (RR 0.91; 0.75-1.10).

Questo studio ha verificato un aumento del numero dei report di studi clinici randomizzati nel 2006 (N=616) rispetto al 2000 (N=519). Questa differenza potrebbe evidenziare un aumento reale del numero di studi clinici randomizzati pubblicati o semplicemente riflettere un aumento del numero di riviste indicizzate su PubMed.

Poiché sono stati valutati solo i report di studi randomizzati inclusi nel database PubMed, i risultati ottenuti potrebbero non essere rappresentativi di tutti i report dei trial.

Un limite dello studio è che i dati di confronto relativi all'anno 2000, rispetto al 2006, sono stati estrapolati da differenti gruppi di revisori. È importante sottolineare che report di scarsa qualità non necessariamente implicano metodi di scarsa qualità.

Tra il 2000 e il 2006, si è assistito ad un miglioramento dei report sui dettagli metodologici nelle pubblicazioni di RCT.

Molti report di studi ancora omettono importanti informazioni sulla conduzione dello studio stesso e questo rende difficile valutare la consistenza dei risultati ottenuti.

(\*) La versione 2010 del CONSORT è stata pubblicata on line il 24 marzo 2010 su [www.annals.org](http://www.annals.org) (Schulz KM et al. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2010; 152).

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal UK National Institute for Health Research. Non sono riportati conflitti di interesse da parte degli autori. Alcuni autori fanno parte del gruppo di lavoro del CONSORT Statement.

**Parole chiave:** qualità dei report pubblicati, RCT, studio descrittivo.

#### Riferimento bibliografico

Hopewell S et al. The quality of reports of randomised trials in 2000 and in 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010; 340:c723 doi:10.1136/bmj.c723.

**Effetto della prescrizione di antibiotici in medicina generale sulla resistenza antibiotica del singolo paziente. Revisione sistematica e metanalisi**

A cura del Dott. Francesco Salvo

Uno dei problemi più importanti per i sistemi sanitari di tutto il mondo è l'aumento della prevalenza della resistenza antibiotica. Nonostante ciò, la mancanza di dati che correlano direttamente, ed in ogni singolo paziente, la terapia antibiotica alla resistenza, rappresenta probabilmente la principale causa della falsa convinzione, sia da parte dei medici che dei pazienti, che la resistenza antibiotica sia un problema più teorico che pratico (*Butler CC et al. BMJ 1998;317: 637-42; Kumar S et al. BMJ 2003; 326: 138*).

Gli autori di questo studio hanno condotto una revisione sistematica ed una metanalisi degli studi nei quali la resistenza batterica è stata valutata per singolo paziente in medicina generale.

La strategia di ricerca è stata impostata per identificare sia studi osservazionali che studi sperimentali in medicina generale ed è stata effettuata usando Medline, Embase e Cochrane database.

Delle iniziali 4.373 pubblicazioni corrispondenti ai criteri di ricerca, sono stati selezionati 24 studi, 19 osservazionali (di cui 2 prospettici e 17 retrospettivi o caso-controllo) e 5 trial clinici randomizzati, su un totale di 15.505 adulti e 12.103 bambini.

Tra gli studi che analizzavano la **resistenza antibiotica per i batteri delle vie urinarie**, 5 erano di qualità sufficiente per essere inclusi in una metanalisi.

Il tasso di resistenza era più elevato in quei pazienti esposti a terapia antibiotica rispetto ai non esposti. L'associazione più forte è stata riscontrata entro 1 mese dall'inizio della terapia, seguita da una riduzione lineare nel tempo ed una resistenza residuale significativa anche dopo 12 mesi.

Tra gli studi che hanno valutato la **resistenza antibiotica per i batteri delle vie respiratorie**, nella metanalisi ne sono stati inclusi 7.

Nonostante alcuni studi abbiano dimostrato resistenza sia dopo 1, 2 che 12 mesi dall'esposizione all'antibiotico, tale associazione sembrava meno rilevante e non correlata al periodo di latenza tra la somministrazione del farmaco e le analisi di laboratorio.

Uno studio effettuato su bambini (*Chung A et al. BMJ 2007;335: 429-34*) ha utilizzato sia il valore della concentrazione minima inibente dell'ampicillina che un marcatore di produzione di beta-lattamasi (ICEHin 1056) come indici di resistenza antibiotica. Lo studio ha concluso che prescrivere in medicina generale amoxicillina ad un bambino aumenta più di tre volte la concentrazione minima inibente media dell'ampicillina e raddoppia il rischio di isolare ceppi di *Haemophilus* possedenti omologhi di ICEHin 1056.

Tra gli studi che analizzavano la **resistenza dello *Staphylococcus aureus* meticillina resistente (MRSA)**, 3 studi hanno analizzato campioni di cute, mentre 1 ha analizzato campioni di secrezioni nasali. Quest'ultimo ha rilevato una forte associazione (OR 16.1; IC 95% 6.4-40.8) tra trattamento antibiotico nei 12 mesi precedenti la resistenza e colonizzazione nasale di MRSA in bambini sani. I rimanenti 3 studi sono stati oggetto di una metanalisi che non ha riscontrato un aumento del rischio di colonizzazione MRSA su campioni cutanei in pazienti sottoposti a terapia antibiotica nei 12 mesi precedenti: l'OR cumulativo per questi studi era di 1.04 (0.47-2.29).

Molti degli studi inclusi in questa revisione hanno effettuato un confronto testa a testa tra differenti molecole antibiotiche, ma i dati non hanno mai raggiunto la potenza statistica sufficiente per poter trarre conclusioni certe.

Parecchi studi hanno valutato la correlazione tra **resistenza e aumento della durata dei cicli o delle dosi degli antibiotici**. Un trial (*Schrag SJ et al. JAMA 2001;286:49-56*) ha confrontato

l'effetto sulla resistenza a 5, 10 e 28 giorni di una terapia con amoxicillina a dosi e durata standard rispetto a dosi elevate e per un ciclo più breve. Questo trattamento è stato associato ad un tasso di resistenza ridotto a 28 giorni, probabilmente da attribuire ad una compliance migliore (OR 0.77; 0.06-0.97).

Un altro studio (Hillier S et al. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 92-9) ha rilevato un tasso di resistenza maggiore associato ad amoxicillina ad alte dosi (OR 2.3; 1.1-4.6) e ad una terapia prolungata con trimetoprim (OR 2.9; 1.4-5.8) ma nessuna correlazione rispetto alla durata della terapia con amoxicillina (OR 1.5; 0.7-2.9). Inoltre, è stata riscontrata un'associazione positiva tra resistenza e numero di cicli sia con amoxicillina ( $\geq 3$  vs 1, OR 3.9; 1.0-14.7) che con trimetoprim ( $\geq 3$  vs 1, OR 3.6; 1.2-10.5). Di contro, un altro studio (Hay AD et al. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:146-53), pur non riscontrando nessuna correlazione tra numero di cicli e resistenza, ha osservato un aumento del rischio dell'1% ogni 200 mg di trimetoprim prescritto (OR 1.01; 1.01-1.02). Inoltre, tale incremento di rischio non si è verificato quando è stato valutato il numero di prescrizioni di compresse da 500 mg di amoxicillina.

Lo studio ha evidenziato che, in medicina generale, i soggetti che ricevono una prescrizione antibiotica per infezioni urinarie o respiratorie, sviluppano una resistenza batterica a quell'antibiotico. La resistenza antibiotica è risultata particolarmente elevata nei primo mese dopo il trattamento, ma resta apprezzabile fino a 12 mesi.

Tale effetto potrebbe rappresentare un importante fattore di diffusione delle resistenze agli antibiotici di prima linea e creare le condizioni per un aumento dell'uso in comunità degli antibiotici di seconda linea.

Il commento allo studio ha analizzato i fattori che spingono l'industria farmaceutica a non investire sulla produzione di nuovi antibiotici (disponibilità di farmaci equivalenti, cicli brevi di terapia con scarsi profitti, resistenze antibiotiche come fonte di nuove e più costose cure, budget sempre più orientati allo sviluppo di farmaci ad alto costo come quelli contro il cancro) per concludere che deve essere il sistema pubblico, meglio se coordinato a livello internazionale, ad intervenire scoraggiando il più possibile l'uso inappropriato di antibiotici e ad offrire incentivi mirati per stimolare la ricerca di nuove molecole antibiotiche.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** resistenza antibiotica, medicina generale, revisione sistematica, metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Costelloe C et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c2096 doi: 10.1136/bmj.c2096.

Morel CM, Mossialos E. Stoking the antibiotic pipeline. *BMJ* 2010;340:c2115 doi:10.1136/bmj.c2115 (Analysis)

#### Cadute e fratture in donne anziane trattate con elevate dosi annuali di vitamina D orale: un RCT

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

I risultati degli RCT che hanno valutato gli effetti degli integratori a base di vitamina D su cadute e fratture finora sono stati inconsistenti. Un'analisi Cochrane (Jackson C et al. *QJM*. 2007; 100: 185-92) e lo studio DIPART (*Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials*; Avenell A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD000227), pubblicati dopo l'inizio del presente studio,

non hanno mostrato un aumento significativo del rischio di frattura dell'anca associato all'integrazione di vitamina D.

L'obiettivo di questo studio era quello di determinare se, rispetto a placebo, una singola dose annuale di 500.000 UI di vitamina D, somministrata per via orale, in donne anziane in autunno o in inverno, potesse migliorare l'aderenza alla terapia e ridurre il rischio di cadute e di fratture.

Lo studio, RCT versus placebo in doppio cieco, ha coinvolto 2.256 donne australiane  $\geq 70$  anni, reclutate tra il 2003 e 2005, randomizzate a ricevere una singola dose orale di 500.000 UI di colecalciferolo o placebo ogni anno per 3-5 anni (in autunno o in inverno). Il follow-up è stato di 12 mesi dall'ultima somministrazione.

I criteri di inclusione erano: maggior rischio di frattura dell'anca, definito da criteri quali frattura dell'anca nella madre, frattura pregressa o cadute auto-riportate. I criteri di esclusione consistevano nel non avere fornito il consenso informato o informazioni su cadute o fratture, essere residenti in modo permanente in strutture sanitarie di elevato livello, valori di calcemia  $> 2,65$  mmol/l o livelli di creatinina  $> 150$   $\mu$ mol/l e donne che stavano assumendo dosi di vitamina D  $\geq 400$  UI al momento dell'arruolamento, calcitriolo o una profilassi per le fratture.

In corrispondenza di una caduta o di fratture è stato somministrato un questionario telefonico; nell'analisi sono state incluse solo le fratture confermate radiologicamente valutate al basale e a 12 mesi.

Le 2.256 donne hanno avuto un totale di 5.404 cadute (6.925 anni-persona). Il 74% delle 837 donne trattate con vitamina D ha riportato almeno 1 caduta rispetto al 68% delle 769 donne randomizzate a placebo. L'incidenza cumulativa della prima caduta era aumentata nel gruppo trattato con vitamina D (HR 1,16; IC 95% 1,05-1,28;  $p=0,003$ ).

Le fratture rilevate nel gruppo trattato con vitamina D sono state 171 rispetto a 135 nel gruppo placebo, il rischio frattura in termini di RR nel gruppo vitamina D rispetto a placebo è stato di 1,26 (1,00-1,59;  $p=0,047$ ).

Allo stesso modo, il RR per le fratture non vertebrali era 1,28 nel gruppo trattato con vitamina D (1,00-1,65;  $p=0,06$ ). L'HR dell'incidenza cumulativa di una prima frattura era 1,26 nel braccio vitamina D rispetto a placebo (HR 1,26; 0,99-1,59;  $p=0,06$ ).

Il RR delle cadute nel gruppo vitamina D rispetto a placebo è stato di 1,31 nei primi 3 mesi dopo la somministrazione (1,12-1,54) e di 1,13 (0,99-1,29) durante i 9 mesi successivi. Sebbene non statisticamente significativo, il pattern temporale osservato per le cadute è stato rilevato anche per le fratture.

Una percentuale simile di soggetti per ogni gruppo ha riportato almeno 1 evento avverso: 19,7% nel gruppo vitamina D e 17,8% nel gruppo placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati fratture (15,2% con vitamina D vs 12,1% con placebo,  $p=0,03$ ) ed eventi cardiovascolari (1,5% vs 1,2%). Sette donne nel gruppo vitamina D vs 10 nel gruppo placebo hanno ricevuto una diagnosi di cancro. Gli eventi avversi gravi non differivano in modo significativo tra i bracci: 244 nel braccio vitamina D vs 207 con placebo ( $p=0,06$ ); nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato correlato al trattamento in studio.

Contrariamente all'ipotesi iniziale, le donne trattate con alte dosi annuali di vitamina D per via orale sono andate incontro al 15% in più di cadute e al 26% in più di fratture rispetto al gruppo placebo.

Tali donne non solo hanno riportato un eccesso di fratture conseguenti a cadute più frequenti, ma anche un maggior numero di fratture non associate a cadute.

L'editoriale di accompagnamento allo studio suggerisce alcune ipotesi che possano spiegare i risultati osservati: una possibilità è che la dose di 500.000 UI di vitamina D possa innescare una reazione di protezione a breve termine in cui l'attività del CYP24, responsabile del metabolismo della vitamina, venga potenziata, con conseguente diminuzione nel sangue e nei tessuti dei livelli di 1,25-diidrossivitamina D. Alternativamente, benefici non documentati da questo studio e determinati dal trattamento potrebbero, paradossalmente, aver portato allo sfavorevole aumento di cadute e di fratture.

Ad ogni modo, questi risultati non alterano l'importanza della correzione delle diffuse carenze di vitamina D. Si consiglia di mantenere livelli di 25-idrossivitamina D di almeno 30 ng/ml, mentre altri esperti consigliano valori più bassi.

Potrebbe anche essere necessario rivalutare il profilo rischio/beneficio della corrente pratica clinica di fornire elevate dosi di carico di colecalciferolo ai pazienti con deficit di vitamina D.

Nel frattempo, è importante ribadire che, anche se l'insufficienza di vitamina D è molto diffusa, può essere corretta in modo sicuro con una varietà di integratori e con vari regimi di dosaggio.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato supportato da un grant del National Health e Medical Research Council e dal governo australiano, Department of Health and Ageing.

**Parole chiave:** vitamina D, fratture, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Sanders KM et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. A randomized controlled trial. JAMA 2010; 303: 1815-22.

Dawson-Hughes B, Harris SS. High-dose vitamin D supplementation. Too much of a good thing? JAMA 2010; 303: 1861-62.

### **Aspirina+eparina o aspirina in monoterapia per l'aborto ricorrente: lo studio ALIFE (Anticoagulants for Living Fetuses)**

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Circa l'1% di tutte le donne che tentano di avere una gravidanza va incontro ad aborti ricorrenti, definiti da almeno "3 aborti precedenti"; la percentuale sale al 5% se si considerano come ricorrenti 2 aborti precedenti. Nella metà dei casi non è stata identificata alcuna causa sottostante.

È stato ipotizzato che, in donne con aborti ricorrenti e con una diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi, il trattamento con aspirina ed eparina può migliorare l'esito della gravidanza, ma i risultati degli studi finora effettuati sono contrastanti.

L'obiettivo di questo RCT, multicentrico è stato quello di valutare se l'associazione di aspirina e un'eparina a basso peso molecolare o l'aspirina da sola potessero aumentare, rispetto al placebo, il tasso di nati vivi in donne con aborto ricorrente da causa sconosciuta.

Lo studio è stato condotto dal febbraio 2004 al gennaio 2008 in 8 ospedali olandesi e ha arruolato donne di età compresa tra 18 e 42 anni con precedenti aborti ricorrenti da causa sconosciuta, intenzionate ad avere una gravidanza o già gravide da meno di 6 settimane. Il precedente aborto era definito dall'interruzione della gravidanza ad un'età gestazionale  $\leq 20$  settimane.

La diagnosi di aborto doveva essere supportata da una precedente positività al test di gravidanza e doveva essere accompagnata da sintomi clinici quali: dolori addominali, crampi, sanguinamento vaginale ma non l'interruzione di una gravidanza biochimica. Erano definiti ricorrenti almeno 2 aborti.

Sono state escluse anomalie cariotipiche in entrambi i partner, patologie uterine, sindrome da antifosfolipidi e valori alterati di omocisteinemia, donne con pregresso tromboembolismo venoso o

arterioso, con indicazione alla terapia anticoagulante durante la gravidanza o con disturbi endocrini (diabete mellito, disfunzioni tiroidee non trattate). Le donne sono state valutate anche per la mutazione del fattore V di Leiden e della protrombina e per i livelli di attività plasmatica di proteina C, proteina S e antitrombina.

Le donne, prima del concepimento o all'età gestazionale <6 settimane, sono state randomizzate in 3 gruppi: aspirina 100 mg (sotto forma di calcio carbasalato equivalente a 80 mg di aspirina) + eparina a basso peso molecolare (gruppo terapia combinata), aspirina da sola, placebo.

La terapia è durata fino all'età gestazionale di 36 settimane mentre è stata sospesa nel caso di aborto, diagnosi di gravidanza ectopica o parto prematuro.

La somministrazione di aspirina e di placebo è stata effettuata in doppio cieco mentre quella di eparina a basso peso molecolare è avvenuta in aperto. L'eparina, nadroparina per via sc alla dose di 2850 UI/die è stata somministrata al momento della conferma ecografica di gravidanza vitale intrauterina, a partire da 6 settimane di gestazione ed è proseguita per tutta la gravidanza; le donne sono state istruite a sospendere il farmaco all'inizio del travaglio.

A tutte le donne è stato consigliato di assumere acido folico 400 mcg/die, fin da prima del concepimento e per le prime 10 settimane di gestazione, come profilassi per i difetti del tubo neurale. Sono state valutate conte piastriniche a 12 e 30 settimane di gestazione.

L'outcome primario era il tasso di nati vivi. Outcome secondari includevano il tasso di aborto spontaneo, morte fetale intrauterina (dopo 20 settimane di gestazione) e complicanze ostetriche quali preeclampsia, sindrome HELLP (emolisi, ipertransaminasemia, piastrinopenia), basso peso per l'età gestazionale, distacco di placenta e parto prematuro.

I tassi di trombocitopenia materna (conta piastrinica <150.000/mmc), episodi di sanguinamento (per es. delle gengive o del naso e la quantità di perdita ematica vaginale al momento del parto) e le reazioni cutanee sono state valutate telefonicamente a intervalli di 3 mesi e verificate sulla base delle cartelle cliniche.

Sul totale delle 364 donne arruolate, 310 sono state effettivamente trattate, con età media di 34 anni, e con in media 3 precedenti aborti spontanei. Le caratteristiche basali erano simili per i 3 gruppi, eccetto che per l'uso di alcool che al momento dell'ingresso nello studio era più comune nel braccio placebo.

Tra i gruppi non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di tasso di nati vivi.

Nel gruppo in terapia combinata, le donne che hanno dato alla luce un bambino vivo sono state il 54,5%, nel gruppo aspirina in monoterapia il 50,8% e nel gruppo placebo il 57%. Le differenze assolute per il tasso di nati vivi sono risultate: terapia combinata vs placebo -2,6% (IC 95% da -15 a 9,9%); gruppo aspirina vs placebo -6,2% (da -18,8 a 6,4%).

Nelle analisi che hanno coinvolto le donne rimaste incinta, i tassi di nati vivi non differivano in modo significativo fra i 3 gruppi: 69,1% con la terapia combinata, 61,6% con aspirina da sola e 67% con placebo [differenza assoluta del tasso di nati vivi: terapia combinata vs placebo 2,1% (da -10,8 a 15%); aspirina vs placebo: -5,4% (da -18,6 a 7,8)].

Non sono emerse differenze significative per gli outcome secondari tra i 3 gruppi, tranne che per quello in terapia combinata che ha partorito circa 1 settimana prima rispetto al placebo.

Un aumento della tendenza a lividi, gonfiore o prurito nel sito di iniezione erano più comuni nel gruppo in terapia combinata rispetto al placebo. Non sono stati riportati eventi avversi materni gravi.

Tra i limiti dello studio va rilevato che: l'RCT è stato interrotto quando 22 donne erano ancora in follow-up comportando la non completezza dei dati. Tuttavia, anche nel caso estremo in cui tutte le

donne del gruppo in terapia combinata avessero partorito un nato vivo o tutte le donne del gruppo placebo avessero avuto un aborto spontaneo, i tassi di nati vivi non sarebbero comunque stati significativamente differenti tra i gruppi.

Non sono stati osservati sostanziali benefici nei sottogruppi di donne con trombofilia ereditaria, sebbene lo studio non aveva la potenza statistica sufficiente per valutazioni di questo tipo.

I risultati di questo studio non supportano l'ipotesi che, rispetto a placebo, l'aspirina in monoterapia o in associazione a nadroparina, possa migliorare il tasso di nati vivi in donne con aborti spontanei ricorrenti da causa non nota.

Nell'editoriale di accompagnamento all'articolo si sottolinea che i dati emersi da questo studio sono stati confermati anche da un altro RTC (*Clark P et al. Blood 2010; Epub ahead of print*) condotto su 294 donne con almeno 2 aborti precedenti in cui veniva valutata l'efficacia comparativa tra il solo monitoraggio intensivo della gravidanza (in assenza di terapia medica) e una terapia con aspirina a basse dosi associata ad eparina a basso peso molecolare. I risultati non hanno documentato alcuna riduzione significativa del tasso di aborti tra i 2 gruppi (OR 0,91; 0,52-1,59).

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Netherlands Organization for Health Research and Development e dalla GlaxoSmithKline.

**Parole chiave:** aspirina, eparina, aborto ricorrente, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Kaandorp SP et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010; 10.1056/NEJMoa1000641.

Greer IA. Antithrombotic therapy for recurrent miscarriage? *N Engl J Med.* 2010; 10.1056/nejme1002592.

### Pioglitazone, vitamina E o placebo nella steatoepatite non alcolica: lo studio PIVENS (*Pioglitazone versus Vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with Nonalcoholic Steatohepatitis*)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La steatoepatite non alcolica è una malattia epatica comune che può evolvere in cirrosi ed è strettamente associata a insulino-resistenza e a caratteristiche della sindrome metabolica come obesità, ipertriglicidemia e diabete di tipo 2. Attualmente, per la steatoepatite non alcolica non è disponibile nessuna terapia.

Nello studio PIVENS, RCT multicentrico di fase III, in doppio cieco, della durata di 96 settimane, condotto su 247 pazienti non diabetici con steatoepatite non alcolica confermata da biopsia effettuata nei 6 mesi precedenti l'arruolamento, il pioglitazone è stato confrontato con la vitamina E ed il placebo.

La steatoepatite è stata classificata come assente, possibile o accertata. L'attività della malattia è stata stabilita mediante lo score "*nonalcoholic fatty liver disease activity*" basato sui punteggi standardizzati relativi a steatosi (scala 0-3), infiammazione lobulare (scala 0-3) e rigonfiamento epatocellulare (scala 0-2).

I criteri di inclusione erano: steatoepatite possibile con un *activity score*  $\geq 5$  o accertata (da almeno due patologi) con un *activity score* di 4; uno *score* di almeno 1 per il rigonfiamento cellulare.

I criteri di esclusione comprendevano: consumo di alcol per almeno 3 mesi consecutivi nei 5 anni precedenti ( $>20$  g/die per le donne e  $>30$  g per gli uomini), cirrosi, epatite C o altre malattie

epatiche, insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) o trattamento concomitante con farmaci causa di steatoepatite.

Inoltre, sono stati esclusi i pazienti diabetici perché ritenuti potenziali fattori di confondimento.

I pazienti eleggibili, arruolati dal 2005 al 2007, sono stati randomizzati in 3 diversi bracci di trattamento: pioglitazone 30 mg/die, vitamina E 800 UI/die o placebo.

L'outcome primario era rappresentato dal miglioramento del risultato istologico ( $\geq 1$  punti dello *score* di rigonfiamento epatocellulare), nessun aumento dello *score* di fibrosi, diminuzione dell'*activity score* per la steatosi epatica non alcolica a un punteggio  $\leq 3$  o una riduzione di almeno 2 punti con una diminuzione di almeno 1 punto per lo *score* relativo sia all'infiammazione lobulare che alla steatosi.

Gli outcome secondari includevano le variazioni dell'*activity score* totale per la steatosi epatica non alcolica, così come gli *score* dei singoli componenti (steatosi, infiammazione lobulare, rigonfiamento epatocellulare e fibrosi), le alterazioni dei livelli di aminotransferasi, delle misure antropometriche e del profilo lipidico e di insulino-resistenza.

Un outcome secondario aggiuntivo era la variazione della qualità di vita dal basale fino alla fine del trattamento. L'analisi è stata di tipo intention-to-treat; i livelli di significatività predefinita erano  $p \leq 0,025$ .

#### Outcome primario

Dopo 96 settimane di trattamento, la biopsia epatica era disponibile per il 90% dei 247 pazienti totali.

Il trattamento con vitamina E è stato associato ad un significativo miglioramento della steatoepatite non alcolica rispetto al placebo (43% versus 19%,  $p=0,001$ ; NNT=4,2), mentre i risultati ottenuti nel gruppo trattato con pioglitazone non raggiungevano la significatività predefinita (34% versus 19%,  $p=0,04$ ; NNT=6,9).

#### Outcome secondari

##### Caratteristiche istologiche

Rispetto a placebo, entrambi i gruppi in trattamento attivo hanno ottenuto una riduzione significativa della steatosi, dell'infiammazione lobulare e dell'*activity score* per la steatosi epatica non alcolica. Anche se gli *score* relativi al rigonfiamento epatocellulare erano migliorati con la vitamina E e con il pioglitazone, soltanto il trattamento con la vitamina E è stato significativo ( $p=0,01$ ). Per la fibrosi non è stato rilevato un miglioramento significativo con nessuno dei trattamenti attivi. La risoluzione della steatoepatite è avvenuta in una maggiore percentuale di pazienti trattati con vitamina E o pioglitazone rispetto al placebo, ma soltanto il trattamento con pioglitazone ha raggiunto la significatività ( $p=0,001$ ).

##### Test di funzionalità epatica

Fin dalle prime 24 settimane e per tutta la durata del trattamento, i livelli plasmatici delle transaminasi epatiche sono significativamente diminuiti nei soggetti randomizzati a vitamina E e a pioglitazone. Le concentrazioni plasmatiche di fosfatasi alcalina e  $\gamma$ -glutamil transpeptidasi, ma non quelle di bilirubina, sono migliorate significativamente in entrambi i gruppi in trattamento attivo.

##### Peso corporeo, insulino-resistenza e qualità della vita

Il trattamento con pioglitazone è risultato significativamente efficace nel migliorare l'insulino-resistenza ma ha comportato un aumento significativo e non reversibile del peso corporeo (aumento medio di 4,7 kg in 96 settimane,  $p < 0,001$  rispetto al placebo).

Relativamente alla qualità di vita, non sono emerse differenze significative tra i trattamenti attivi e il placebo.

Ad eccezione dell'aumento di peso, la distribuzione complessiva dei singoli eventi avversi non differiva significativamente tra i 3 gruppi. Si sono verificati 19 eventi avversi gravi (10 nel gruppo placebo, 7 in quello con vitamina E e 2 in quello con pioglitazone), 34 eventi cardiovascolari (12 nel gruppo placebo e in quello con vitamina E e 10 in quello con pioglitazone) mentre non è stato osservato nessun caso di insufficienza cardiaca congestizia.

La frequenza di fratture ossee è stata simile tra i bracci (5 nel gruppo placebo, 3 in quello con vitamina E e 3 in quello con pioglitazone). Si sono verificati 4 casi di diabete nel gruppo trattato con vitamina E e nessuno con pioglitazone o placebo.

Solo un paziente in trattamento con vitamina E è deceduto per sepsi, dopo aver manifestato segni e sintomi di cirrosi (trombocitopenia, anasarca e iperbilirubinemia). Non è stato osservato nessun caso di epatotossicità grave che ha richiesto la sospensione permanente del trattamento.

Lo studio ha evidenziato che, in pazienti non diabetici con steatoepatite non alcolica, la vitamina E è risultata superiore a placebo.

Per l'outcome primario, non è stato osservato alcun beneficio del pioglitazone rispetto a placebo; il farmaco ha mostrato dei benefici significativi per alcuni degli outcome secondari.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da grant del National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute, NIH General Clinical Research Center-Clinical and Translational Science Awards e dalla Takeda, ditta produttrice del pioglitazone. Alcuni autori dichiarano di avere effettuato consulenze per varie ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** vitamina E, pioglitazone, steatoepatite non alcolica, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Sanyal AJ et al. Pioglitazone, vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Eng J Med 2010; 10.1056/NEJMoa0907929.

---

### - *Dispositivi medici in evidenza* -

---

#### **Applicazione di solfato di calcio nel trattamento ortodontico-chirurgico dei denti inclusi: una nuova procedura per il controllo dell'emostasi**

A cura delle Dott.sse Martina Pavanetto e Maria Cecilia Giron

L'inclusione di denti, in particolare dei terzi molari, di canini e talvolta dei premolari, è una condizione più frequente nelle donne (1.17%) che negli uomini (0.51%). I fattori eziologici associati si suddividono in locali (discrepanze fra lunghezza dell'arcata e dimensione del dente, perdita precoce dei denti primari e inadeguata crescita dell'osso mandibolare, forma o posizione anomala del bulbo dentale, deterioramento dell'osso alveolare o denti in soprannumero) e/o generali (infezioni, ipovitaminosi, endocrinopatie come l'ipotiroidismo e disostosi craniofacciale).

La mancanza di spazio nell'arco dentale è la causa principale d'inclusione dentale e la dieta moderna (a base di cibi morbidi e non molto abrasivi) sembra produrre progressiva ipoplasia mandibolare con frequente inclusione del dente.

Il trattamento ortodontico-chirurgico dipende da: posizione del dente rispetto a quelli vicini, angolazione, anatomia delle radici, distanza che il dente deve coprire e possibile presenza di anchilosi. Il protocollo, che prevede l'uso di resine composte che ancorano allo smalto dei denti gli attacchi per l'apparecchio ortodontico, talora può fallire a causa di contaminazioni di fluido gengivale, di acqua, di saliva o sangue.

Scopo dello studio è stato valutare l'uso del solfato di calcio come agente emostatico rispetto all'impiego di procedure tradizionali quali tamponi di cotone, aspiratori di saliva e agenti emostatici per il trattamento ortodontico-chirurgico dell'inclusione dentale.

All'Università di Chieti-Pescara sono stati arruolati 43 pazienti con 66 forme di inclusione dentale: 52 relative a cuspidi superiori, 12 a quelle inferiori e 2 a premolari superiori. Questi sono stati trattati ortodonticamente al fine di creare lo spazio sufficiente alla fuoriuscita del dente.

Sono stati prescritti 14 giorni di risciacqui giornalieri con soluzione di clorexidina gluconato 0,12%, un regime di igiene dentale e 1g di amoxicillina clavulanato per 2 volte/die per 5 giorni a partire da 12 ore prima dell'intervento.

Dopo anestesia ed esposizione della corona del dente previo sollevamento del lembo mucoperiosteale, è stato rimosso l'osso nella zona immediatamente superiore, evitando di danneggiare l'osso vestibolare o quello linguale, ed è stato inserito l'attacco per l'apparecchio dentale.

Per evitare che il sanguinamento impedisse il corretto posizionamento del supporto, il controllo dell'emostasi in 33 casi (gruppo trattato) è stato effettuato con il solfato di calcio emidrato ( $\text{CaSO}_4$ ; Surgiplaster, Ghimas, Casalecchio di Reno, Italia) applicato in modo tale da conglobare il dente, mentre negli altri 33 casi (gruppo controllo) è stato eseguito col metodo convenzionale che prevede uso di garze, cambiate frequentemente. Gli strati di  $\text{CaSO}_4$  sono stati poi rinforzati ed induriti con soluzione di cloruro di potassio al 4% e l'eventuale eccesso è stato eliminato con trapano e garze. L'incidenza del distacco del supporto ortodontico è stata valutata con test di trazione sia intra-chirurgico che ortodontico, poi.

Nessun paziente ha mostrato disturbi nella guarigione dell'osso, infezioni o morbidità post-operatoria. Grazie all'uso di  $\text{CaSO}_4$ , che ha permesso una migliore visibilità dell'area chirurgica, nel gruppo trattato non vi è stato nessun distacco del supporto per l'apparecchio dentale né durante l'intervento né nella fase di trazione.

Nel gruppo controllo si sono verificati: 11 casi di impossibilità a posizionare l'attacco a causa di sanguinamento che ha portato ad ulteriore somministrazione di mepivacaina e norepinefrina (1:100.000); 12 casi di distacco del supporto durante il test di trazione intrachirurgico a cui è seguito riposizionamento del medesimo; 3 casi nella fase di trazione ortodontica che hanno richiesto un nuovo intervento chirurgico per reinserire l'attacco.

È stata rilevata una significativa differenza fra l'incidenza di distacco nel gruppo trattato rispetto al controllo sia nel test intrachirurgico di trazione ( $p=0.08$ ) che in quello ortodontico ( $p=0.0056$ ).

Il  $\text{CaSO}_4$ , col suo colore bianco che facilita la visione dell'area chirurgica, sembra da un lato riassorbire le proteine sanguigne ed indurre la coagulazione, dall'altro avere effetto emostatico dovuto ad un effetto compressivo e di isolamento.

In conclusione, nel trattamento ortodontico-chirurgico dei denti inclusi, l'uso di  $\text{CaSO}_4$ , totalmente biocompatibile e riassorbibile, migliora la previsione del risultato anche in casi di sanguinamento difficile da controllare e permette un corretto posizionamento del supporto ortodontico annullando il rischio di distacco.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** solfato di calcio, trattamento ortodontico-chirurgico, inclusione dentale.

#### Riferimento bibliografico

Scarano A et al. Application of calcium sulfate in surgical-orthodontic treatment of impacted teeth: a new procedure to control hemostasis. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:964-68.

**Efficacia e sicurezza degli stent medicati nella ricanalizzazione dell'occlusione totale coronarica cronica: una revisione sistematica e una metanalisi**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'introduzione degli stent medicati ha accresciuto le speranze di poter ottenere un miglioramento a lungo termine della pervietà vasale dopo ricanalizzazione dell'occlusione totale coronarica cronica. Tuttavia, solo limitate evidenze sono disponibili sul rapporto beneficio/rischio degli stent medicati, in parte a causa della difficoltà di realizzare trial clinici randomizzati in questo contesto.

Scopo dello studio è stato confrontare, l'efficacia e la sicurezza degli stent medicati e metallici utilizzati nell'ambito della ricanalizzazione dell'occlusione totale coronarica cronica.

È stata effettuata una ricerca bibliografica che ha coperto il periodo Gennaio 2002-Maggio 2009, consultando i database MEDLINE e Cochrane Library, oltre che gli atti dei congressi e i siti web della *Scientific Sessions of the American College of Cardiology*, della *American Heart Association*, della *European Society of Cardiology*, della *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* e della *EuroPCR*. La ricerca, effettuata senza restrizioni di lingua, si è avvalsa delle seguenti parole chiave: *stent*, *drug eluting stent*, *bare metal stent*, *coronary total occlusion* o *comparative study*.

Sono stati selezionati 14 studi che riportavano un confronto diretto tra stent medicati (con sirolimus, N=8; paclitaxel, N=2; o entrambi, N=4) e stent metallici nella ricanalizzazione dell'occlusione totale coronarica cronica e con valutazione di un outcome clinico o angiografico ad un follow-up  $\geq 6$  mesi dall'impianto dello stent (4394 pazienti in totale: 2004 trattati con stent metallici e 2390 con stent medicati; i due gruppi erano comparabili tra loro per caratteristiche cliniche).

Gli studi sono stati classificati in 4 categorie in accordo al *Cochrane Intervention Meta-analysis Handbook*: 1) trial controllati non randomizzati (N=1); 2) studi di coorte retrospettivi (N=3); 3) trial con controllo storico (N=8); 4) trial controllati e randomizzati (RCT; N=2).

Le prime 3 categorie sono state genericamente indicate come "studi comparativi non randomizzati" (NRCS). La qualità degli studi è stata valutata utilizzando *the Cochrane Collaborations tool for assessing risk of bias for RCTs* e *the Newcastle-Ottawa scale for NRCS*.

Outcome clinici di interesse sono stati: morte, infarto del miocardio, rivascolarizzazione del vaso target, trombosi dello stent ed eventi avversi cardiaci maggiori (MACE). Outcome angiografici sono stati la ristenosi dello stent e la riuclusione.

La maggior parte dei pazienti (4044/4394) ha avuto una durata media di occlusione  $\geq 12$  settimane. Il follow-up angiografico medio è stato di 6 mesi, quello clinico di 22 mesi (range 6-60). La durata minima della terapia antiplastrinica (aspirina + clopidogrel) è stata dai 3 mesi (per gli stent a sirolimus) ai 6 mesi (per gli stent a paclitaxel).

Quando confrontati agli stent metallici, quelli medicati hanno ridotto significativamente il rischio di MACE (RR 0,45, 95% CI 0,34-0,60;  $p < 0,001$ ) e di rivascolarizzazione del vaso target (RR 0,40, 0,28-0,58;  $p < 0,001$ ) senza aumentare la mortalità (RR 0,87, 0,66-1,16;  $p = 0,88$ ) o infarto del miocardio (RR 0,89, 0,54-1,46;  $p = 0,80$ ).

Questi benefici si sono mantenuti al follow-up  $\geq 3$  anni. È stato inoltre osservato, per gli stent medicati, un più basso rischio relativo per la ristenosi (RR 0,25, 0,16-0,41;  $p < 0,001$ ) e la riuclusione dello stent (RR 0,30, 0,18-0,49;  $p < 0,001$ ). È stato documentato un forte trend verso una più alta frequenza di trombosi dello stent nei pazienti trattati con stent medicati (RR 2,79, 0,98-7,97;  $p = 0,06$ ).

Gli autori riportano diversi limiti dello studio: la metanalisi non è stata effettuata a livello dei pazienti e non è stato possibile utilizzare il *propensity score*; è stata principalmente basata su

NRSC; non è stato possibile valutare le trombosi dello stent molto tardive ( $\geq 1$  anno dalla procedura) poiché solo 4 studi avevano un follow-up superiore a 12 mesi; non sono stati riportati dati specifici su quando si è verificata la trombosi dello stent e sull'aderenza alla terapia con clopidogrel.

In conclusione, l'uso di stent medicati nella ricanalizzazione dell'occlusione totale coronarica cronica è stato associato ad un'incidenza significativamente minore di MACE, rivascolarizzazione del vaso target ristenosi e riocclusione dello stent, sebbene sia stato osservato un trend statistico verso un maggiore rischio di trombosi dello stent. Pertanto, l'uso di stent medicati in questo contesto appare sicuro, con un beneficio complessivo sostenuto nel lungo termine (oltre i 3 anni).

**Parole chiave:** stent, occlusione totale coronarica cronica, metanalisi.

#### Riferimento bibliografico

Colmenarez HJ et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 1855-66.

#### Stent medicati con everolimus versus paclitaxel nella malattia coronarica: lo studio SPIRIT IV (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions IV)

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Gli stent medicati hanno ridotto l'incidenza di restenosi rispetto a quelli metallici tuttavia, è comunque necessario un uso prolungato della duplice terapia antiaggregante.

Gli studi SPIRIT II (*Serruys et al. Eurointervention* 2006; 2: 286-94) e SPIRIT III (*Stone et al. JAMA* 2008; 299: 1903-13; un'analisi post-hoc è stata riportata in "SIF-Farmaci in evidenza" n. 51 del 01-02-2010) hanno evidenziato che, rispetto agli stent medicati con paclitaxel, quelli ad eluizione di everolimus sono associati ad una riduzione statisticamente significativa di perdita tardiva del lume e ad un'incidenza non inferiore di un outcome composito di sicurezza ed efficacia. Tuttavia, non ne è stata dimostrata la superiorità. Inoltre non sono disponibili studi di dimensioni abbastanza ampie per rilevare le differenze tra i vari stent medicati per l'incidenza di trombosi dello stent.

Sarebbe, quindi, importante stabilire le reali differenze in termini di sicurezza ed efficacia tra i vari tipi di stent medicati, dal momento che ogni anno nel mondo vengono impiantati oltre 2 milioni di protesi permanenti.

Lo studio SPIRIT IV (vedi "SIF-Farmaci in evidenza" n. 46 del 01-11-2009), è un RCT su ampia scala sul confronto tra stent medicati con everolimus e quelli ad eluizione di paclitaxel, senza angiografia di routine nel follow-up. Lo scopo dello studio è stato quello di dimostrare la superiorità negli outcome clinici, fornendo informazioni nell'ambito di importanti sottogruppi, soprattutto nei pazienti diabetici.

Si tratta di un trial clinico randomizzato, prospettico, multicentrico, in singolo cieco verso un trattamento attivo, in cui 3690 pazienti (età  $\geq 18$  anni), con angina o ischemia inducibile e fino a 3 lesioni precedentemente non trattate a livello dell'arteria coronarica nativa (un massimo di 2 lesioni per vaso epicardico) sono stati randomizzati, secondo un rapporto 2:1, a ricevere un impianto di stent ad eluizione di everolimus (XIENCE V, Abbott Vascular) o di paclitaxel (TAXUS Express, Boston Scientific).

I pazienti sono stati inclusi se avevano lesioni con una lunghezza  $\leq 28$  mm e se il diametro del vaso di riferimento era compreso tra 2,5 e 3,75 mm.

Prima della cateterizzazione sono stati somministrati almeno 300 mg di aspirina. La

somministrazione di clopidogrel (ad una dose di almeno 300 mg) è stata raccomandata prima della procedura e richiesta entro 1 ora dall'impianto dello stent.

Erano disponibili stent ad eluizione di everolimus con diametri di 2,5-4 mm e con lunghezze di 8, 18 e 28 mm, mentre quelli medicati con paclitaxel avevano diametri di 2,5-3,5 mm e lunghezza di 8-32 mm. I pazienti hanno continuato ad assumere una dose giornaliera di almeno 80 mg di aspirina per un periodo indefinito e 75 mg di clopidogrel per almeno 12 mesi.

Le visite di follow-up sono state stabilite a 30, 180, 270 e 365 giorni e poi annualmente per 5 anni. Non è stata effettuata l'angiografia di routine.

L'end point primario era lo scompenso della lesione target guidata da ischemia ad 1 anno, definito come un outcome composito di morte cardiaca, infarto miocardico da vaso target o rivascolarizzazione della lesione target guidata da ischemia con l'uso di intervento coronarico percutaneo (PCI) o bypass.

I due principali end point secondari erano la rivascolarizzazione della lesione target guidata da ischemia e l'outcome composito di morte cardiaca o infarto miocardico da vaso target.

Altri end point secondari includevano gli eventi avversi cardiaci maggiori (un outcome composito di morte cardiaca, infarto miocardico o rivascolarizzazione della lesione target guidata da ischemia), lo scompenso del vaso target (un outcome composito morte cardiaca, infarto miocardico o rivascolarizzazione del vaso target guidata da ischemia) e trombosi dello stent.

La trombosi dello stent è stata definita come una sindrome coronarica acuta con un trombo all'interno o adiacente ad uno stent, rilevata all'angiografia, oppure, in assenza di un'angiografia, qualsiasi morte inspiegata o infarto miocardico acuto nella distribuzione della lesione target entro 30 giorni dopo l'impianto dello stent.

Tra il 10 agosto 2006 e il 30 luglio 2008, in 66 sedi negli Stati Uniti, sono stati arruolati 3687 pazienti, di cui 2458 hanno ricevuto stent medicati con everolimus e 1229 stent ad eluizione di paclitaxel. Per 3683 pazienti di cui erano disponibili informazioni sulla condizione di diabete, 1185 (32,2%) erano affetti da questa patologia.

Il numero e la lunghezza totale degli stent per lesione e il rapporto tra lunghezza dello stent e la lunghezza della lesione era lievemente superiore nel gruppo che ha ricevuto un impianto di stent medicato con everolimus rispetto al gruppo con stent ad eluizione di paclitaxel. La pressione massima di impianto era lievemente inferiore con gli stent medicati con everolimus rispetto a quelli con paclitaxel. Gli altri riscontri erano simili nei due gruppi.

Per quanto riguarda gli outcome clinici, un totale di 3611 pazienti (97,9%) ha completato il follow-up ad un anno. L'uso della terapia antiaggregante era simile nei due gruppi. Ad 1 anno, in entrambi i gruppi, il 97,1% dei pazienti stava assumendo aspirina e il 94,9% e il 95,1% dei pazienti stava assumendo una tienopiridina, rispettivamente, nel gruppo con stent medicati con everolimus e in quello con paclitaxel.

Rispetto al gruppo con impianto di stent medicati con paclitaxel, una percentuale maggiore di pazienti con stent ad eluizione di everolimus è andata incontro all'end point primario, cioè lo scompenso della lesione target ad 1 anno (4,2% vs 6,8%; RR con stent medicati con everolimus 0,62; CI 95% 0,46-0,82;  $p=0,001$ ) e ad uno dei principali end point secondari, cioè la rivascolarizzazione della lesione target guidata da ischemia ad 1 anno (2,5% vs 4,6%; RR 0,55; 0,38-0,78;  $p=0,001$ ).

Rispetto agli stent medicati con paclitaxel, quelli ad eluizione di everolimus sono risultati non inferiori per quanto riguarda l'end point secondario principale di morte cardiaca e di infarto miocardico da vaso target ad 1 anno, sebbene tale differenza non raggiungeva la superiorità (2,2% vs 3,2%; RR 0,69; 0,46-1,04;  $p<0,001$  per la non inferiorità;  $p=0,09$  per la superiorità).

Rispetto agli stent ad eluizione di paclitaxel, quelli medicati con everolimus sono stati associati ad una riduzione statisticamente significativa di trombosi dello stent ad 1 anno, in quanto si sono

verificati meno episodi nel periodo iniziale dopo la procedura (<24 ore; trombosi acuta), in quello intermedio (24 ore-30 giorni; trombosi subacuta) e a lungo termine (31 giorni-1 anno; trombosi tardiva).

Gli stent medicati con everolimus sono risultati associati anche ad un'incidenza statisticamente inferiore di infarto miocardico e di infarto miocardico da vaso target ad 1 anno.

La mortalità per cause cardiache e da tutte le cause non differiva in misura statisticamente significativa tra i due gruppi.

Gli eventi avversi erano simili nei due gruppi, ad eccezione della diaforesi (0,7% con stent medicato con everolimus vs 0,2% con paclitaxel;  $p=0,05$ ) ed altri eventi cardiaci non specificati (9,9% con paclitaxel vs 7,9% con everolimus;  $p=0,05$ ). Rispetto agli stent ad eluizione di paclitaxel, quelli medicati con everolimus sono risultati associati ad una riduzione relativa dell'end point composto di sicurezza di eventi avversi cardiaci maggiori pari al 38% e dell'end point composto di efficacia dello scompenso del vaso target pari al 29%.

Nei 12 sottogruppi, non sono state osservate interazioni significative tra trattamento ed outcome clinici ad eccezione dei pazienti diabetici ( $p=0,02$ ), in cui l'incidenza di scompenso della lesione target ad 1 anno non differiva in misura statisticamente significativa tra i due gruppi (6,4% con everolimus vs 6,9% con paclitaxel; RR con everolimus 0,94; 0,59-1,49;  $p=0,80$ ), a prescindere dal tipo di diabete, dipendente o meno dall'insulina. Al contrario, tra i pazienti senza diabete, gli stent medicati con everolimus hanno determinato una riduzione relativa dello scompenso della lesione target ad 1 anno pari al 53% (3,1% vs 6,7% con paclitaxel; RR 0,47; 0,32-0,68;  $p<0,001$ ).

Nel trial SPIRIT IV, è stato osservato che, in pazienti con PCI fino a 3 lesioni, seguiti per 1 anno senza angiografia di routine, rispetto agli stent medicati con paclitaxel, quelli ad eluizione di everolimus hanno determinato una riduzione relativa statisticamente significativa dell'end point primario dello scompenso della lesione target (38%) e del principale end point secondario di rivascularizzazione della lesione target guidata da ischemia (45%), oltre ad una riduzione relativa non statisticamente significativa del principale end point secondario di morte cardiaca ed infarto miocardico da vaso target (31%), incontrando così i criteri di non inferiorità, ma non quelli di superiorità.

Inoltre, gli stent medicati con everolimus hanno ridotto in misura statisticamente significativa gli end point secondari di trombosi dello stent e di infarto miocardico, senza differenze statisticamente significative per quanto riguarda la mortalità. I benefici relativi degli stent ad eluizione di everolimus erano compatibili nei sottogruppi esaminati, tranne che nei pazienti con diabete mellito, in cui non sono state riscontrate differenze statisticamente significative rispetto al gruppo con impianto di stent medicati con paclitaxel.

Anche l'incidenza di trombosi dello stent è risultata ridotta in misura statisticamente significativa (circa 7,5%) nel gruppo che ha ricevuto uno stent medicato con everolimus rispetto al paclitaxel, così come l'incidenza di infarto del miocardio.

I risultati del trial SPIRIT IV suggeriscono che, utilizzando gli stent ad eluizione di everolimus, rispetto a quelli medicati con paclitaxel, si può ottenere una perdita tardiva minima, con una maggiore efficacia clinica e senza alterazione della sicurezza, anche se nei pazienti diabetici questi miglioramenti non sono stati osservati.

Nell'editoriale di accompagnamento, si affronta il problema di quale potrebbe essere il meccanismo alla base delle differenze tra stent di prima generazione (medicati con paclitaxel) e quelli di seconda generazione (ad eluizione di everolimus).

Una differenza consiste nello strato di polimero (che agisce da riserva per il rilascio controllato del farmaco). L'everolimus viene rilasciato da un rivestimento sottile di un fluoropolimero

biocompatibile su una base flessibile di cobalto-cromo con sostegni sottili. Al contrario il paclitaxel viene rilasciato da un rivestimento di polimero affisso ad uno stent di acciaio inossidabile meno flessibile con sostegni più spessi. Rispetto agli stent medicati con paclitaxel, quelli ad eluizione di everolimus possono indurre in misura minore proliferazione neointimale e restenosi, una migliore adesione alla parete vasale, una minore endotelizzazione, una riduzione dell'aggregazione piastrinica e della formazione di trombi, riducendo così l'incidenza di trombosi dello stent.

Tuttavia, poichè è stato osservato che i pazienti diabetici non ottengono benefici maggiori dagli stent di seconda generazione, in questi soggetti potrebbe essere più appropriato utilizzare gli stent medicati con paclitaxel, in quanto sono meno costosi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Abbott Vascular.

**Parole chiave:** stent medicati con everolimus/paclitaxel, coronaropatia, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Stone GW et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. N Engl J Med 2010; 362: 1663-74.

Lange RA, Hillis LD. Second-generation drug-eluting coronary stents. N Engl J Med 2010; 362: 1728-30.

## **CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](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 Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) 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 Martina Pavanetto (Università di Padova) Dott.ssa Alessandra Pergola (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [sif@unito.it](mailto: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](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

---

## DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

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

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

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

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

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

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

---

## RICEZIONE NEWSLETTER

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