



**Newsletter numero 61 del 01.07.2010**

---

**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**

- **Antagonisti del recettore dell'angiotensina e rischio di cancro: una metanalisi di RCT**
- **Rischio cardiovascolare associato a farmaci antinfiammatori non steroidei in individui sani**
- **Variabilità tra gli antinfiammatori non steroidei in funzione del rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore**
- **Rischio di stroke e terapia ormonale sostitutiva per via orale e transdermica: uno studio caso-controllo nested**
- **Monoterapia con acido valproico in gravidanza e rischio di malformazioni congenite maggiori**
- **Sinergia clinica tra perindopril e calcio-antagonisti nella prevenzione di eventi cardiaci e sulla mortalità in pazienti con coronaropatia ischemica. Un'analisi post hoc dello studio EUROPA (*European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in patients with stable Coronary Artery Disease*)**
- **Inibitori della chinasi e leucemia mieloide cronica**
- **Nilotinib versus imatinib per il trattamento della leucemia mieloide cronica di nuova diagnosi: lo studio ENESTnd (*Evaluation Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients*)**
- **Dasatinib versus imatinib nel trattamento di pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica di nuova diagnosi: lo studio DASISION (*Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive chronic myeloid leukemia patients*)**

**Dispositivi medici in evidenza**

- **Un framework per la valutazione delle evidenze e problemi metodologici negli studi sui dispositivi medici**
- **Riflessione sulle strategie analitiche per la sorveglianza dei dispositivi medici: il caso dell'artroplastica dell'anca**
- **Qual è l'uso? Uno sguardo al riutilizzo dei dispositivi medici monouso a livello internazionale**

**Antagonisti del recettore dell'angiotensina e rischio di cancro: una metanalisi di RCT**

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina (Angiotensin-Receptor Blockers, ARB) non ha mostrato finora particolari problemi di sicurezza, fatta eccezione per il loro utilizzo in caso di gravidanza, stenosi dell'arteria renale e malattia renale cronica.

Studi sperimentali hanno evidenziato un ruolo dei recettori dell'angiotensina II nella regolazione della proliferazione cellulare, nell'angiogenesi e nella progressione tumorale. I trial clinici relativi agli ARB hanno valutato i loro effetti su endpoint renali e cardiovascolari, senza però riportare l'incidenza di cancro nei pazienti trattati.

Nel 2003, il programma CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) valutando l'uso di ARB nell'insufficienza cardiaca, ha mostrato un tasso inaspettatamente alto di cancro ad esito fatale nel gruppo trattato con candesartan rispetto a placebo.

È stata condotta una metanalisi di RCT per esaminare l'effetto del trattamento con ARB sull'insorgenza di cancro (obiettivo primario) e determinare se questi farmaci siano in grado di influenzare l'insorgenza di tumori solidi organo-specifici e la mortalità oncologica (obiettivi secondari).

E' stata effettuata una ricerca sistematica su banche dati quali Medline, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews e sul sito web della Food and Drug Administration (FDA) fino a novembre 2009.

I risultati della ricerca sono stati valutati in funzione della durata dello studio e della dimensione del campione. Poiché il cancro è un evento avverso non comune con un lungo periodo di latenza, sono stati esclusi i trial con follow-up <12 mesi e con campioni <100 pazienti.

Per le analisi sono stati utilizzati i dati provenienti da 9 trial clinici.

In riferimento all'obiettivo primario, sono stati inclusi 5 trial (LIFE, TROPHY, TRANSCEND, ONTARGET e PROFESS) per un totale di 61.590 pazienti; in riferimento all'obiettivo secondario di valutazione della formazione di tumori solidi organo-specifici, sono stati inclusi 5 trial (LIFE, CHARM-Overall, TRANSCEND, ONTARGET e PROFESS) per un totale di 68.402 pazienti; in riferimento all'obiettivo secondario di valutazione dei decessi cancro-correlati, sono stati inclusi 8 trial (LIFE, CHARM-Overall, TRANSCEND, ONTARGET, PROFESS, OPTIMAAL, VALIANT e VEL-HEFT) per un totale di 93.515 pazienti.

I dati estratti riguardavano: numero di casi di cancro, tumori organo-specifici, decessi per cancro e numero totale di pazienti in tutti i gruppi di trattamento. Sono state raccolte anche altre informazioni quali: patologie in studio, mortalità da tutte le cause, incidenza di infarto miocardico, durata del trial, età, sesso, origine etnica, abitudine al fumo, storia di cancro, aderenza alla terapia e percentuali di abbandono.

Relativamente all'outcome primario, il telmisartan è risultato essere l'ARB più utilizzato (85,7% dei pazienti). Tutti i gruppi dei trial sono risultati omogenei in termini di età, sesso, razza, abitudine al fumo e storia di cancro (al basale, pochi pazienti avevano un'anamnesi positiva per neoplasie). Inoltre, l'aderenza alla terapia con ARB è stata del 77-85%, gli abbandoni e le perdite al follow-up sono stati molto bassi e confrontabili nei gruppi di trattamento.

In tutti i trial inclusi nella metanalisi, fatta eccezione per lo studio PROFESS, è stato evidenziato un aumento del numero di nuovi casi di tumore nei pazienti trattati con ARB. La metanalisi ha mostrato infatti un aumento significativo del rischio di tumore nei pazienti trattati con ARB rispetto ai controlli (7,2% versus 6,0%; RR 1,08, IC 95% 1,01-1,15; p=0,016). Anche quando l'analisi è stata ristretta ai 3 studi clinici in cui l'insorgenza di cancro era uno degli endpoint prespecificati (LIFE, ONTARGET e TRANSCEND) è stato confermato un aumento significativo del rischio di cancro nei pazienti trattati con ARB rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (RR 1,11; 1,04-1,18;

$p = 0,001$ ). L'analisi dei risultati dei 3 trial clinici relativi all'uso di telmisartan ha mostrato nuovamente un aumento dell'incidenza di nuovi casi di cancro nei pazienti trattati con ARB rispetto ai controlli (RR 1,07; 1,00-1,14;  $p = 0,05$ ).

L'insorgenza di tumori è stata inoltre valutata in riferimento all'uso di ACE-inibitori: anche in questo caso i pazienti trattati con ARB hanno mostrato un più alto tasso di insorgenza di cancro rispetto ai controlli (9,7% versus 8,6%; RR 1,13; 1,03-1,24;  $p = 0,011$ ). Anche negli studi in cui gli ACE-inibitori non sono stati utilizzati come trattamento concomitante è stato evidenziato un aumento significativo di nuovi casi di tumore con ARB rispetto ai controlli (8,2% versus 7,6%; RR 1,08; 1,00-1,16;  $p = 0,041$ ).

È stato evidenziato un incremento del rischio relativo per nuovi casi di cancro al polmone in pazienti trattati con ARB rispetto ai controlli (0,9% versus 0,7%; RR 1,25; 1,05-1,49;  $p = 0,01$ ). Questo effetto è stato rilevato anche in un sottogruppo di pazienti già trattati con ACE-inibitori (1,4% versus 1,1%; RR 1,32; 1,03-1,69;  $p = 0,031$ ). Per i pazienti non trattati in concomitanza con ACE-inibitori, l'insorgenza di nuovi casi di cancro al polmone è stata dell'1,0% nel gruppo trattato con ARB e dello 0,8% nei controlli (1,50; 0,93 -2, 41;  $p = 0,097$ ).

Nei 5 trial inclusi nella metanalisi è stato registrato un aumento dei casi di cancro alla prostata nei pazienti trattati con ARB rispetto ai controlli, anche se tale dato non è risultato statisticamente significativo (1,7% versus 1,3%; RR 1,15, 0,99 -1,34;  $p = 0,076$ ).

Inoltre, il confronto tra l'insorgenza di cancro al seno e di altre neoplasie non ha prodotto differenze significative tra pazienti trattati con ARB e controlli ( $p = 0,74$  per il cancro al seno;  $p = 0,33$  per altri tipi di cancro).

Infine, non sono state rilevate differenze significative nella mortalità per cancro tra i pazienti trattati con ARB e i controlli per l'intera durata del follow-up (1,8% versus 1,6%; RR 1,07; 0,97-1,18;  $p=0,18$ ).

I pazienti senza storia di cancro trattati con ARB hanno mostrato un incremento significativo del rischio di nuovi casi di cancro rispetto ai controlli (8,2% versus 7,3%; HR 1,10; 1,02-1,18;  $p=0,01$ ).

In base al RR per l'insorgenza di cancro riscontrata in tutti i trial inclusi, il valore di NNH (number needed to harm) è stato di 143 pazienti (76-793) trattati per circa 4 anni.

Considerando il RR riscontrato nei trial in cui il cancro era un endpoint prespecificato, il valore di NNH è stato di 105 (63-271).

Il punto di forza di quest'analisi è l'utilizzo esclusivo di dati provenienti da RCT, riducendo al minimo la presenza di variabili di confondimento. Tuttavia lo studio presenta anche alcuni limiti quali: 1) valutazione di risultati provenienti da trial che non hanno come outcome primario l'insorgenza di cancro; 2) mancanza di uniformità nella diagnosi di cancro; 3) impossibilità di accesso ai dati personali dei pazienti; 4) analisi dei dati basata solo su sintesi di pubblicazioni precedenti o su documenti pubblici.

Gli ARB sono associati ad un modesto incremento del rischio di nuovi casi di cancro. Tra i tumori solidi esaminati, solo il cancro al polmone ha mostrato un incremento significativo.

I dati disponibili non permettono di trarre conclusioni sull'esatto rischio di cancro associato ad ogni singolo ARB.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea la necessità di interpretare questi risultati con cautela, a causa dei limiti presentati dalla metanalisi.

Per meglio caratterizzare questa associazione è fondamentale poter accedere anche a dati non pubblicati e, di fronte ad importanti problemi di safety, è compito delle autorità regolatorie richiedere alle ditte farmaceutiche una maggiore quantità di informazioni.

Nel frattempo, gli ARB (e telmisartan in particolare) dovrebbero essere prescritti con maggiore prudenza, riservandoli ai pazienti con intolleranza agli ACE-inibitori.

**Conflitto d'interesse:** non sono stati dichiarati finanziamenti per l'esecuzione di questo studio. Alcuni autori della metanalisi e l'autore dell'editoriale hanno ricevuto grant da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB), cancro, metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Sipahi I et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 2010; DOI:10.1016/S1470-2045(10)70106-6.

Nissen SE. Angiotensin-receptor blockers and cancer: urgent regulatory review needed. *The Lancet* 2010; DOI:10.1016/S1470-2045(10)70106-6.

### Rischio cardiovascolare associato a farmaci antinfiammatori non steroidei in individui sani

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

L'associazione tra impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e rischio cardiovascolare è stata inizialmente evidenziata nei trial clinici condotti per lo studio degli effetti degli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) nella prevenzione di ulcere e polipi gastrointestinali. Successivamente, questi risultati sono stati confermati da metanalisi e studi osservazionali su larga scala che hanno tra l'altro evidenziato un aumento del rischio cardiovascolare con l'impiego di alcuni FANS non selettivi, come ibuprofene e soprattutto diclofenac.

La sicurezza cardiovascolare da FANS rappresenta un problema di grande rilevanza per la sanità pubblica visto l'ampio uso di questi farmaci nella popolazione generale.

Anche il rischio emorragico da FANS riveste una notevole importanza e sarebbe opportuno conoscere la differenza nel rischio di emorragie maggiori associato ai singoli farmaci antinfiammatori.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il rischio cardiovascolare da FANS in individui sani, stimato come numero di ospedalizzazioni e mortalità causa-specifica, e di stabilire quali fossero le alternative più sicure tra i vari farmaci antinfiammatori.

Lo studio basato sulla popolazione ha analizzato il rischio cardiovascolare causa-specifico in relazione al trattamento con FANS su una coorte di individui sani residenti in Danimarca nel periodo 1° gennaio 1997–31 dicembre 2005. Utilizzando i registri amministrativi nazionali, sono stati inclusi nello studio i residenti danesi di età  $\geq 10$  anni che non fossero mai stati ospedalizzati nei 5 anni antecedenti alla prima prescrizione di FANS e che non avessero ricevuto in concomitanza, nei 2 anni precedenti, prescrizioni di specifiche classi di farmaci, quali beta-bloccanti, digossina, farmaci antianginosi, diuretici, calcio-antagonisti, ACE-inibitori e sartani, antitrombotici, farmaci per la broncopneumopatia cronica ostruttiva, ipoglicemizzanti, corticosteroidi, analgesici inclusa la morfina, chemioterapici, immunosoppressori, antireumatici modificanti la malattia e anestetici.

La co-morbilità è stata misurata mediante i dati di prescrizione e le ospedalizzazioni.

Le misure di esito considerate nello studio sono state: la mortalità cardiovascolare; un outcome composito costituito da morte coronarica o infarto miocardico non fatale; un outcome composito di stroke fatale e non fatale. È stato inoltre stimato il rischio di emorragie fatali e non fatali.

Al fine di aumentare la robustezza dei risultati, sono stati utilizzati due differenti metodi statistici per stimare il rischio di mortalità da FANS, cioè il metodo case-crossover ed il modello di regressione di Cox hazard-proporzionale.

La popolazione in studio ha compreso 1.028.427 individui in apparente buona salute (età media 39 anni), di cui il 44,7% ha ricevuto almeno una prescrizione di un FANS tra il 1997 ed il 2005. Su 56.305 decessi registrati nel periodo in studio, 2.204 riguardavano individui in trattamento con FANS.

L'uso di ibuprofene è stato associato ad aumento significativo del rischio di morte coronarica o infarto miocardico non fatale (OR 1,52; IC 95% 1,25-1,85) e di stroke fatale e non fatale (1,29; 1,02-1,63) (soltanto ad alte dosi).

L'impiego di diclofenac è stato correlato ad incremento significativo di mortalità cardiovascolare (1,91; 1,62-2,42), mortalità coronarica o infarto miocardico non fatale (1,82; 1,43-2,33) e stroke fatale e non fatale (1,71; 1,29-2,25). I risultati hanno mostrato una chiara relazione dose-dipendente e sono stati confermati ulteriormente dall'analisi statistica di regressione.

Il rofecoxib è stato correlato ad un aumento significativo del rischio di mortalità cardiovascolare (1,66; 1,06-2,59).

Il naprossene non è stato associato ad aumento della mortalità cardiovascolare (0,84; 0,50-1,42), mentre è stato rilevato un trend positivo di aumento del rischio di stroke fatale e non fatale (1,91; 1,04-3,50), dato che non è stato però confermato dall'analisi di regressione.

Per ciò che concerne il rischio di sanguinamento, i risultati hanno comprovato che tutti i FANS, ad eccezione del celecoxib, sono associati ad aumento del rischio di emorragie maggiori fatali e non fatali.

Il principale limite dello studio consiste nella sua natura osservazionale. La mancanza di informazioni sull'esatta indicazione d'uso del trattamento con FANS ha impedito di valutare l'influenza di alcune patologie sull'aumento del rischio cardiovascolare o sulla mortalità. L'identificazione di differenze di rischio tra i vari antinfiammatori, che presentano tutti le stesse indicazioni terapeutiche, oltre che l'evidenza di una relazione dose-dipendente, sono elementi che sembrerebbero confermare l'esistenza di un rischio cardiovascolare da FANS, al di là delle patologie concomitanti.

Non è stato inoltre possibile reperire informazioni riguardanti l'aderenza alla terapia ed alcuni importanti fattori di rischio, quali profilo di rischio cardiovascolare, fumo, assetto lipidico, ipertensione ed obesità.

I risultati dello studio dimostrano che i FANS presentano gradi diversi di sicurezza cardiovascolare, dato da prendere in considerazione al momento della scelta di un trattamento appropriato.

In particolare, rofecoxib\* e diclofenac sono stati associati ad un aumento del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolari in soggetti sani.

Alla luce di questi dati, il diclofenac dovrebbe essere usato con cautela.

I dati suggeriscono, infine, che il naprossene abbia un migliore profilo di rischio cardiovascolare.

\*Si ricorda che il rofecoxib è stato ritirato dal commercio il 30 settembre 2004, a causa dello sfavorevole profilo di sicurezza cardiovascolare.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole Chiave:** FANS, rischio cardiovascolare, studio di coorte.

#### Riferimento bibliografico

Fosbøl EL. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.861104.



**Variabilità tra gli antinfiammatori non steroidei in funzione del rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

L'obiettivo di questa revisione sistematica di studi osservazionali, pubblicati tra il 1° gennaio 2000 e il 20 ottobre 2008, è stato quello di valutare il rischio di sanguinamento/perforazione a livello del tratto gastrointestinale (GI) superiore tra gli utilizzatori di antinfiammatori non steroidei (FANS tradizionali e coxib).

Inoltre, è stato verificato se il grado di inibizione in vitro della COX-1 e della COX-2 plasmatiche totali da parte delle concentrazioni medie in circolo dei singoli FANS tradizionali e coxib poteva considerarsi un fattore predittivo del rischio relativo (RR) di sanguinamento/perforazione del tratto GI superiore.

I criteri di inclusione della revisione relativi agli studi ricercati in Medline comprendevano: 1) studi caso-controllo o di coorte che valutavano la correlazione, nella popolazione generale, tra uso di FANS tradizionali o di coxib e sanguinamento/perforazione del tratto GI superiore; 2) studi che riportavano una stima o dati sufficienti a stimare il RR derivante dal confronto tra utilizzatori di antinfiammatori e non utilizzatori. Non sono state considerate le stime pubblicate esclusivamente in lettere, commenti o abstract.

Gli odd ratio riportati negli studi caso-controllo sono stati ritenuti stime valide del RR.

La revisione sistematica ha incluso 9 studi in totale, dei quali 2 erano di coorte, 3 di caso-controllo di tipo nested e 4 di caso-controllo.

La fonte delle informazioni sulle esposizioni e sugli esiti di tutti gli studi di coorte e di caso-controllo di tipo nested consisteva in record provenienti da database, inclusi 2 studi basati su registri ospedalieri incrociati con il Pharmacoepidemiologic Database danese; i 4 studi caso-controllo utilizzavano informazioni provenienti da interviste ai pazienti.

Sono state rilevate delle differenze nelle stime del RR associate ai disegni dei singoli studi: gli studi di coorte e di caso-controllo di tipo nested, infatti, mostravano dei valori inferiori rispetto a quelli riportati dagli studi caso-controllo basati sulle interviste ai pazienti.

Tutti i pazienti inclusi negli studi erano stati ospedalizzati o si erano rivolti ad uno specialista a causa di sanguinamento e/o perforazione del tratto GI superiore. Tutti gli studi utilizzavano definizioni specifiche di esposizione e outcome e criteri simili per comparare i gruppi. I fattori di confondimento considerati più frequentemente erano l'età, il sesso, una precedente storia di ulcera e la somministrazione di farmaci concomitanti.

I risultati relativi alle stime del rischio di sanguinamento e/o perforazione del tratto GI superiore associato ai FANS tradizionali hanno mostrato un RR aggregato di 4,50 (IC 95% 3,82-5,31). In funzione della dose giornaliera utilizzata, i dosaggi bassi o medi dei FANS tradizionali sono stati correlati ad un RR di 2,79 (2,17-3,58) mentre quelli più alti ad un rischio relativo di 5,36 (4,57-6,29). L'aumento del rischio si manteneva per tutta la durata del trattamento.

Le stime del rischio di sanguinamento e/o perforazione del tratto GI superiore in funzione dell'emivita plasmatica e della stratificazione in base alla dose giornaliera dei FANS hanno rilevato che i principi attivi con una lunga emivita, come quelli in formulazione a lento rilascio, erano associati ad un RR maggiore rispetto agli antinfiammatori con un'emivita breve, anche dopo aver tenuto conto della dose/die somministrata.

Per quanto attiene ai risultati relativi all'uso dei singoli FANS tradizionali rispetto al non uso, le stime aggregate del RR per i 3 principi attivi più utilizzati erano: 5,63 per il naprossene (3,83-8,28), 2,69 per l'ibuprofene (2,17-3,33) e 3,98 per il diclofenac (3,36-4,72). Piroxicam e ketorolac sono

risultati i FANS tradizionali con il RR più elevato (9,94; [5,99-16,50] e 14,54; [5,87-36,04], rispettivamente).

Solo per naprossene e ibuprofene è stato possibile osservare un chiaro effetto dose-risposta (analisi effettuate in  $\geq 2$  studi).

Per i coxib, il RR aggregato di sanguinamento e/o perforazione del tratto GI superiore era 1,88 (0,96-3,71). I valori di RR dei singoli farmaci, rispetto al non uso di antinfiammatori, erano 1,42 per celecoxib (0,85-2,37) e 2,12 per rofecoxib (1,59-2,84).

Infine, nell'ambito della metanalisi è stato confermato un trend positivo per la correlazione tra il grado di inibizione della concentrazione plasmatica totale in vitro della COX-1 prodotto dalle concentrazioni terapeutiche medie in circolo dei differenti FANS ed i corrispondenti RR di sanguinamento e/o perforazione del tratto GI superiore ( $p=0,058$ ). Per la COX-2, invece, questo dato non è stato rilevato ( $p=0,46$ ). Inoltre, non è stata osservata nessuna correlazione significativa tra il RR dell'outcome e il rapporto per il grado di inibizione di COX-2/COX-1 alla  $C_{max}$  (un indice di selettività per la COX-2).

Il rischio di sanguinamento/perforazione a livello del tratto GI superiore è variabile tra i singoli antinfiammatori non steroidei somministrati alle dosi comunemente utilizzate nella popolazione generale.

I principi attivi caratterizzati da una lunga emivita, in formulazione a lento rilascio e/o potenti inibitori di entrambi gli isoenzimi della COX, sono associati ad un rischio maggiore di sanguinamento/perforazione del tratto GI superiore.

Uno dei punti di forza della metanalisi è stato quello di riportare le evidenze sugli esiti avversi GI da FANS tradizionali pubblicate dal 2000, confermando così l'entità dell'aumento del rischio già rilevata negli anni '90 e la correlazione dose-risposta. Inoltre, è stata descritta per la prima volta la stima cumulativa del rischio di sanguinamento/perforazione del tratto GI superiore da coxib, che sono associati ad un aumento del rischio di circa 2 volte.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da un grant dell'European Community's Sixth Framework Program. Uno degli autori è un dipendente della ditta farmaceutica Astra Zeneca mentre un altro ha ricevuto compensi per consulenze da Astra Zeneca, Novartis e Bayer.

**Parole chiave:** FANS tradizionali/coxib, sanguinamento/perforazione GI, revisione sistematica.

#### Riferimento bibliografico

Massó González EL et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62: 1592-601.

#### Rischio di stroke e terapia ormonale sostitutiva per via orale e transdermica: uno studio caso-controllo nested

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Molti studi osservazionali suggeriscono un effetto protettivo della terapia ormonale sostitutiva (TOS) nei confronti delle malattie cardiovascolari, effetto però contestato da studi clinici, diversi dei quali hanno evidenziato un aumento del rischio di stroke associato a TOS nelle donne in post-menopausa.

Per valutare il rischio di stroke connesso a TOS sia per via orale che transdermica è stato condotto uno studio caso-controllo nested su una coorte di donne in post-menopausa.

La coorte è stata estrapolata dal General Practice Research Database (GPRD), che raccoglie, grazie all'impegno di 400 medici di medicina generale, le informazioni mediche di più di 6 milioni di pazienti britannici.

La coorte era costituita da donne di età compresa tra 50 e 79 anni (1° gennaio 1987-31 ottobre 2006) senza diagnosi di stroke precedente allo studio.

Sono stati definiti *cas*i tutte le donne che presentavano una prima diagnosi registrata di stroke (ischemico, emorragico o non altrimenti specificato) durante il periodo di studio.

Sono stati invece definiti *controlli* (fino a 4 per ogni caso) i soggetti che, alla data indice di ciascun caso, presentavano ancora rischio di stroke.

La data indice per i controlli è stata definita come la data dell'evento rispetto al caso associato.

Sono state identificate tutte le prescrizioni di TOS effettuate nell'anno precedente la data indice. I prodotti utilizzati per la TOS sono stati classificati in base al tipo di ormoni: prodotti contenenti solo estrogeni, estrogeni + progestinici, solo progestinici o tibolone. Gli estrogeni sono stati ulteriormente suddivisi in base alla via di somministrazione (orale o transdermica) e alla dose. La durata di ogni prescrizione è stata calcolata in base al numero di compresse o di cerotti prescritti, considerando il dosaggio riportato nelle istruzioni.

La principale misura di esito è stata l'incidenza di stroke associata all'uso corrente di TOS per via orale e transdermica rispetto al non uso di questi prodotti.

L'uso corrente è stato considerato come una prescrizione la cui durata comprendeva la data indice. È stato inoltre determinato il rischio di stroke in base alla durata della terapia ( $\leq 1$  anno o  $> 1$  anno) per le donne esposte ad un solo tipo di TOS.

Su una coorte di 883.068 donne, sono stati identificati 15.710 casi e 59.958 controlli; di questi 1.214 (7,7%) casi e 4.124 (6,9%) controlli avevano ricevuto almeno una prescrizione di TOS nell'anno precedente la data indice.

Il tasso di stroke nella coorte è stato di 2,85 per 1000 anni/persona. Il tasso aggiustato associato all'uso corrente di TOS per via transdermica è stato di 0,95 (IC 95% 0,75-1,20) rispetto al non uso. Sempre rispetto al non uso, il rischio di stroke è risultato aumentato con i cerotti ad alti dosaggi (1,89; 1,15-3,11), ma non con quelli a basso contenuto di estrogeni (0,81; 0,62-1,05).

L'uso corrente di TOS per via orale è stato associato ad un rischio più alto di stroke rispetto al non uso (1,28; 1,15-1,42) sia a bassi che ad alti dosaggi.

Nel gruppo di donne correntemente esposte ad un solo tipo di TOS, è stato evidenziato che l'uso a breve termine non si correla ad un rischio più alto di stroke, sia in caso di estrogeni per via transdermica (0,98, 0,50-1,91) che per via orale (1,02; 0,75-1,38).

L'uso prolungato ( $> 1$ anno) di cerotti estrogenici potrebbe aver determinato un leggero aumento del rischio (1,13; 0,83-1,54) a differenza delle formulazioni orali che hanno comportato un aumento del rischio del 35% (1,35; 1,20-1,52).

Il tasso di stroke è rimasto virtualmente uguale per le utilizzatrici correnti di estrogeni transdermici da soli o in associazione (0,95; 0,77-1,18) e per le utilizzatrici correnti di estrogeni orali da soli o in associazione, che presentavano un aumento del rischio (1,30; 1,18-1,44).

Limitando l'analisi alle pazienti per le quali si avevano informazioni in merito ad indice di massa corporea ed abitudine al fumo, si sono ottenuti virtualmente gli stessi risultati con un tasso di 0,99 (0,77-1,29) per le utilizzatrici correnti di cerotti e di 1,26 (1,12-1,42) per le utilizzatrici correnti di formulazioni orali.

Lo studio presenta dei punti di forza, ma anche una serie di limiti che è necessario prendere in considerazione.



L'utilizzo di una banca dati longitudinale informatizzata prevede diversi vantaggi in termini di selezione dei soggetti e di misura dell'esposizione. I bias di selezione sono improbabili, poiché è stata analizzata una coorte ben definita di donne di età compresa tra 50 e 79 anni, registrate nel GPRD nel periodo di studio considerato usando un disegno caso-controllo nested.

È stato possibile aggiustare i risultati per diversi potenziali fattori di confondimento, compresi fattori di rischio legati allo stile di vita. Tuttavia, non è possibile escludere la presenza di fattori di confondimento residui che potrebbero non demarcare la differenza tra le vie di somministrazione.

Inoltre, non è stato possibile accedere alle cartelle cliniche delle pazienti per validare la diagnosi di stroke (anche se, al riguardo, i dati contenuti nel database sono molto accurati), distinguere tra stroke emorragici e stroke ischemici o determinare l'effetto della via di somministrazione sui sottotipi di stroke.

Infine, dato il piccolo numero di casi esposti, non è stato possibile stimare l'impatto del tipo di progestinico combinato.

Questo studio suggerisce che la TOS caratterizzata dall'impiego di basse dosi di estrogeni per via transdermica potrebbe essere associata ad un minor rischio di stroke rispetto alla somministrazione orale.

Tuttavia, questi risultati da soli non rappresentano una prova definitiva per promuovere l'uso della via transdermica rispetto a quella orale e, nella loro interpretazione, non può essere trascurata la presenza di fattori di confondimento residui.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato da Canadian Institutes of Health Research, Canadian Foundation for Innovation ed Organon.

Alcuni autori hanno ricevuto grant da ditte farmaceutiche produttrici di farmaci per terapia ormonale sostitutiva.

**Parole chiave:** terapia ormonale sostitutiva (TOS), stroke, studio caso-controllo.

#### Riferimento bibliografico

Renoux C et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.

### Monoterapia con acido valproico in gravidanza e rischio di malformazioni congenite maggiori

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

L'utilizzo di acido valproico nel primo trimestre di gravidanza è associato ad un aumentato rischio di spina bifida, mentre sono disponibili pochi dati circa il possibile rischio di altre malformazioni congenite.

Per approfondire le conoscenze sul potenziale teratogeno dell'acido valproico, è stato condotto uno studio che si è articolato in due fasi.

Nella prima fase, tramite una ricerca su PubMed, Web of Science ed Embase, sono stati individuati 8 studi di coorte per un totale di 1.565 gravidanze esposte ad acido valproico nel primo trimestre, delle quali 118 sono esitate in nascite di bambini con malformazioni maggiori (tasso totale di malformazioni congenite 7,5%; IC 95% 6,3-9,0).

Questa prima fase dello studio ha permesso di identificare 14 malformazioni più frequenti nei nati da madri esposte ad acido valproico nel primo trimestre: spina bifida, microcefalia, difetto del setto interventricolare, difetto del setto interatriale, tetralogia di Fallot, atresia della valvola polmonare,

cuore destro ipoplasico, palatoschisi non associata a labioschisi, ernia diaframmatica, gastroschisi, ipospadia, piede equino, polidattilia e craniosinostosi.

Nella seconda fase, per stabilire l'associazione tra uso di acido valproico nel primo trimestre e queste 14 malformazioni, è stato condotto uno studio caso-controllo utilizzando il database dell'European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) antiepileptic-study.

Il database raccoglie i dati relativi a nati vivi con malformazioni, nati morti, aborti successivi alla 20<sup>a</sup> settimana ed interruzioni di gravidanza dopo diagnosi prenatale, registrati dal 1995 al 2005 in 14 Paesi. Il campione dello studio ha interessato 3.881.592 nati vivi e nati morti, di cui 98.075 con una malformazione congenita maggiore.

Le informazioni sull'esposizione materna ad antiepilettici sono state ottenute soprattutto dalle cartelle mediche compilate durante la gravidanza.

L'EUROCAT antiepileptic-study database ha permesso di confrontare l'odds di esposizione alla monoterapia con acido valproico tra i casi (per ognuna della 14 malformazioni identificate dalla revisione della letteratura) con l'odds di esposizione in 2 gruppi di controllo (uno con malformazioni maggiori diverse da quelle oggetto dello studio ed uno con malformazioni associate ad alterazioni cromosomiche). L'esposizione all'acido valproico nel primo trimestre è stato confrontato con l'assenza di esposizione ad antiepilettici e con l'assenza di esposizione a monoterapie diverse dall'acido valproico.

Sono stati definiti *casi* tutti i nati vivi, gli aborti successivi alla 20<sup>a</sup> settimana e le interruzioni di gravidanza dopo diagnosi prenatale con almeno una delle 14 malformazioni in studio. Sono stati esclusi tutti i casi con sindrome monogenica o cromosomica.

I *controlli* comprendevano: nati vivi, aborti successivi alla 20<sup>a</sup> settimana ed interruzioni di gravidanza dopo diagnosi prenatale con malformazioni maggiori diverse dalle 14 in studio (gruppo 1) o malformazioni associate ad alterazioni cromosomiche (gruppo 2).

Lo studio ha incluso 37.154 casi, 39.472 controlli senza anomalie cromosomiche (gruppo 1) e 11.763 controlli con anomalie cromosomiche (gruppo 2).

L'esposizione alla monoterapia con acido valproico è stata riscontrata in 180 record, di cui 122 nei casi, 45 nel gruppo di controllo 1 e 13 nel gruppo 2.

Rispetto alla non esposizione a farmaci antiepilettici durante il primo trimestre (gruppo di controllo 1), l'uso di acido valproico in monoterapia è stato associato ad un aumento significativo del rischio di 6 malformazioni: spina bifida (OR 12,7; IC 95% 7,7-20,7), difetto del setto interatriale (2,5; 1,4-4,4), palatoschisi (5,2; 2,8-9,9), ipospadia (4,8; 2,9-8,1), polidattilia (2,2; 1,0-4,5) e craniosinostosi (6,8; 1,8-18,8).

Nel confronto tra casi e gruppo di controllo 2, i risultati sono stati generalmente simili.

Analisi separate hanno evidenziato un aumento significativo del rischio di riduzione degli arti (OR grezzo 3,4; 1,6-7,2) a seguito dell'esposizione ad acido valproico rispetto all'assenza di esposizione ad antiepilettici.

I risultati dello studio hanno sottolineato un aumento significativo del rischio di alcune malformazioni congenite maggiori correlate all'uso dell'acido valproico in monoterapia durante il primo trimestre di gravidanza, sia rispetto al non utilizzo di farmaci antiepilettici che rispetto all'utilizzo di antiepilettici diversi dall'acido valproico.

Trattandosi di uno studio osservazionale, non è possibile trarre delle conclusioni sul nesso di causalità tra gli eventi osservati e l'acido valproico. Inoltre, poiché tale farmaco è utilizzato nei Paesi europei per diverse indicazioni, non è possibile associarne l'uso ad una particolare forma o gravità di epilessia, non permettendo così di escludere eventuali fattori di confondimento per indicazione.

Lo studio non ha potuto indagare sull'associazione tra dose di acido valproico ed effetto teratogeno, evidenziato da studi precedenti, in quanto il data set utilizzato non contiene informazioni sulla posologia.

Inoltre, sono stati usati controlli con malformazioni invece di controlli senza malformazioni, perché l'EUROCAT non contiene dati di popolazione su gravidanze prive di malformazioni. Questo potrebbe aver minimizzato l'eventualità di recall bias, ma portato ad una stima conservativa del rischio associato all'esposizione ad acido valproico, anche se il disegno dello studio ha previsto l'esclusione dai gruppi di controllo di malformazioni precedentemente associate all'esposizione ad acido valproico.

Questi risultati forniscono un ulteriore supporto alla raccomandazione dell'American Academy of Neurology di evitare, se possibile, l'impiego di acido valproico in gravidanza (*Harden CL et al. Epilepsia 2009;50:1237-46*). Data la difficoltà di modificare la terapia durante o subito prima dell'inizio di una gravidanza, il rischio connesso all'uso di acido valproico dovrebbe essere routinariamente considerato nella scelta della terapia in donne in età fertile.

**Conflitto di interesse:** l'EUROCAT Central Database è in parte finanziato dall'European Union Public Health Programme. Ulteriori finanziamenti sono stati ottenuti da GlaxoSmithKline per uno studio su lamotrigina, confluito nel database. GlaxoSmithKline non è stata coinvolta nel presente studio. Un autore ha dichiarato di aver avuto un rimborso spese da GlaxoSmithKline. Non sono stati riferiti altri conflitti di interesse di rilievo.

**Parole chiave:** acido valproico, malformazioni congenite, studio osservazionale.

#### Riferimento bibliografico

Jentink J et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations *N Engl J Med* 2010; 362: 2185-93.

### **Sinergia clinica tra perindopril e calcio-antagonisti nella prevenzione di eventi cardiaci e sulla mortalità in pazienti con coronaropatia ischemica: un'analisi post hoc dello studio EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in patients with stable Coronary Artery Disease)**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Gli ACE-inibitori sono spesso usati in combinazione con i calcio-antagonisti (calcium-channel blocker, CCB) nella prevenzione secondaria della coronaropatia ischemica (coronary artery disease, CAD).

Lo studio EUROPA (*Fox KM. Lancet 2003; 362: 782-8*) ha dimostrato l'efficacia di perindopril nel ridurre del 20% il rischio di eventi cardiaci relativamente ad un endpoint primario composto di infarto del miocardio (IM) non fatale, morte cardiaca e rianimazione in seguito ad arresto cardiaco.

Lo studio EUROPA è un RCT in doppio cieco, placebo-controllato, multicentrico, condotto tra il 1997 e il 2000 su pazienti di entrambi i sessi che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione: CAD stabile documentata da precedente IM (>3 mesi), precedente rivascolarizzazione (>6 mesi), riscontro angiografico del restringimento (>70%) di una o più arterie coronariche maggiori o, per gli uomini, pregresso dolore toracico e presenza di un test diagnostico (elettrocardiogramma, ecocardiogramma o test da sforzo) positivo.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con insufficienza cardiaca manifesta, ipertensione non controllata e recente uso di ACE-inibitori o sartani (<1 mese).

I trattamenti concomitanti consentiti comprendevano: antiaggreganti piastrinici, antilipidemizzanti,  $\beta$ -bloccanti, nitrati, diuretici e CCB.

Dopo un periodo di run-in di 4 settimane, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto perindopril (4 mg/die, aumentati poi a 8 mg/die) in aggiunta alla terapia normalmente seguita, i soggetti sono stati randomizzati a ricevere perindopril 8 mg/die o placebo per almeno 3 anni.

Visite di controllo sono state programmate dopo 3, 6 mesi e, successivamente, ogni 6 mesi.

È stata effettuata un'analisi post hoc dello studio EUROPA per valutare l'effetto di un trattamento cronico a lungo termine con perindopril e CCB sugli outcome di pazienti con CAD stabile.

All'interno della banca dati dello studio sono state identificate due sottopopolazioni per gruppo di esposizione: 1) pazienti che all'inizio dello studio e per tutta la sua durata erano in trattamento con CCB e 2) pazienti che non avevano mai ricevuto CCB.

I pazienti che nel corso dello studio avevano interrotto o iniziato il trattamento con CCB sono stati esclusi dall'analisi.

L'endpoint dell'analisi coincideva con l'endpoint composito primario dello studio EUROPA (morte cardiaca, IM non fatale e rianimazione dopo arresto cardiaco).

Gli endpoint secondari comprendevano mortalità totale e cardiovascolare, ricovero per insufficienza cardiaca e IM (fatale e non).

I risultati dell'analisi sono stati interpretati in termini di effetto clinico sinergico correlato all'hazard ratio (HR) per le varie combinazioni di perindopril, CCB e placebo.

Sul totale della popolazione arruolata nello studio EUROPA, solo il 17% (n = 2.122) era stato esposto a CCB per tutta la durata dello studio: di questi, 1.022 pazienti erano stati randomizzati a perindopril e 1.100 a placebo.

La sottopopolazione non esposta a CCB era più ampia (n = 6.421), con 3.326 pazienti assegnati al gruppo perindopril e 3.095 a quello placebo.

Al basale, rispetto alla sottopopolazione non esposta a CCB, quella esposta era generalmente più anziana, con una minore probabilità di aver avuto un precedente IM, ma con una maggiore probabilità di soffrire di ipertensione, diabete o vasculopatie periferiche e di aver subito una PTCA (angioplastica coronarica transluminale percutanea) piuttosto che un bypass coronarico. L'uso di  $\beta$ -bloccanti era indipendente dall'uso di perindopril, ma era più frequente in pazienti non trattati con CCB.

L'endpoint primario composito si è verificato nel 4,9% dei pazienti in trattamento con perindopril/CCB rispetto al 7,5% del sottogruppo placebo/CCB, con un riduzione significativa del rischio relativo del 35% (HR 0,65; IC 95% 0,45-0,92; P <0,05).

Nella sottopopolazione non esposta a CCB, il gruppo in trattamento con perindopril ha presentato, rispetto al placebo, una riduzione significativa del 18% del rischio dell'endpoint primario (6,6% vs 8%; HR 0,82; 0,68-0,98; P <0,05).

Relativamente agli endpoint secondari, l'aggiunta di perindopril al trattamento con CCB, rispetto al trattamento solo con CCB, ha comportato una riduzione significativa del 46% dell'incidenza di mortalità totale (HR 0,54; 0,34-0,86; P < 0,01). Sono inoltre emerse riduzioni (non significative a causa del basso numero di eventi) rispettivamente del 41%, del 54% e del 28% della mortalità cardiovascolare, del ricovero per insufficienza cardiaca e dell'IM (fatale e non).

Dal confronto tra i pazienti in trattamento combinato perindopril/CCB e quelli randomizzati a placebo e mai trattati con CCB, è emerso che la terapia combinata riduce significativamente (p >0,0001) il rischio di eventi cardiaci (endpoint primario composito) del 50%, della mortalità totale e cardiovascolare rispettivamente del 69% e del 71%, di IM (fatale e non) del 32% e di ricovero per insufficienza cardiaca dell'86%.

La sinergia terapeutica tra perindopril e CCB è risultata altrettanto apprezzabile rispetto ai singoli trattamenti relativamente all'endpoint primario (HR corretto per perindopril/CCB 0,50; HR corretto

per perindopril 0,82; HR corretto per CCB 0,78), alla mortalità totale (HR corretto per perindopril/CCB 0,31; HR corretto per perindopril 0,91; HR corretto per CCB 0,57) e cardiovascolare (HR corretto per perindopril/CCB 0,29; HR corretto per perindopril 0,79; HR corretto per CCB 0,46).

In pazienti con CAD stabile, l'aggiunta di perindopril al trattamento con CCB ha mostrato un impatto significativo su mortalità totale ed un endpoint cardiaco composito (morte cardiaca, IM non fatale e rianimazione in seguito ad arresto cardiaco).

Questo lavoro presenta comunque alcuni limiti: 1) si tratta di un'analisi post hoc di uno studio disegnato per valutare l'effetto di perindopril sulla prevenzione secondaria in pazienti con CAD stabile; 2) il confronto è stato effettuato tra gruppi non randomizzati con caratteristiche differenti al basale e diversa numerosità, implicando quindi estrema cautela nell'interpretazione dei risultati; 3) lo studio EUROPA non specificava quali CCB erano stati utilizzati e infine 4) è stato possibile rilevare solo un'evidenza di sinergia clinica senza poter effettuare un test formale data la mancanza di sufficiente potere statistico.

**Conflitto di interesse:** gli autori hanno ricevuto grant dalla Servier.

**Parole chiave:** perindopril, calcio-antagonisti (CCB), coronaropatia ischemica (CAD) stabile, analisi post hoc.

#### Riferimento bibliografico

Bertrand ME et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. Am Heart J 2010; 159:795-802.

### Inibitori della chinasi e leucemia mieloide cronica

A cura delle Dott.sse Laura Franceschini e Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Due inibitori della BCR-ABL chinasi di nuova generazione, dasatinib e nilotinib, sono diventati in poco tempo i candidati per la terapia di seconda linea della leucemia mieloide cronica (LMC), sulla base della loro attività diretta contro la maggior parte delle mutazioni in BCR-ABL resistenti a imatinib, attuale standard terapeutico per questa malattia.

Nel numero del 17 giugno 2010 del New England Journal of Medicine sono stati pubblicati 2 RCT di fase III che dimostrano la superiorità di dasatinib e nilotinib rispetto ad imatinib nella terapia iniziale di LMC.

Tuttavia, è importante sottolineare che un anno di valutazione potrebbe non essere sufficiente per una patologia con storia naturale molto più lunga e che si potrebbero sviluppare delle resistenze a questi nuovi farmaci, così come accaduto per imatinib.

Alla luce dei risultati di questi studi, ci si chiede se dasatinib e nilotinib porteranno all'esclusione di imatinib dalla terapia per LMC oppure se non sia più opportuno perseguire strategie terapeutiche che prevedano la combinazione di 2 o 3 inibitori della chinasi in modo da contrastare le possibili resistenze.

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

#### Riferimento bibliografico

Sawyers C. Even better kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010; 362: 2314-5.



**Nilotinib versus imatinib per il trattamento della leucemia mieloide cronica di nuova diagnosi: lo studio ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients)**

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

La terapia con imatinib, farmaco inibitore della tirosin-chinasi BCR-ABL, ha migliorato il decorso della malattia nei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC) cromosoma Philadelphia (Ph)-positiva, diventando così il farmaco di prima scelta nel trattamento di questa malattia.

Tuttavia, circa il 20% dei pazienti trattati con imatinib presenta una risposta citogenetica incompleta ed altri pazienti potrebbero sviluppare resistenza od eventi avversi intollerabili.

La perdita di efficacia avviene solitamente nei primi 3 anni di trattamento e il tasso di sopravvivenza in questi pazienti è basso.

Lo studio ENESTnd è un trial di fase III, multicentrico, randomizzato in aperto, condotto (settembre 2003-settembre 2008) per confrontare l'efficacia e la sicurezza di nilotinib ed imatinib in pazienti affetti da LMC in fase cronica Ph-positiva di nuova diagnosi.

I criteri di inclusione comprendevano: LMC in fase cronica Ph-positiva diagnosticata nei 6 mesi precedenti con analisi citogenetiche convenzionali su midollo osseo; punteggio dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status  $\geq 2$  (paziente non in grado di svolgere attività lavorative, ma non allettato per più del 50% delle ore di veglia).

Sono stati esclusi i pazienti sottoposti a terapia con inibitori delle tirosin-chinasi prima dell'arruolamento (eccetto imatinib per  $\leq 2$  settimane) o qualsiasi altro farmaco per LMC per  $>2$  settimane (eccetto idrossiurea o anagrelide) ed i pazienti con disfunzioni cardiache.

Non è stato ammesso l'uso di anticoagulanti cumarinici, farmaci induttori od inibitori del CYP3A4 e farmaci in grado di prolungare l'intervallo QT.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere nilotinib 300 mg/BID (n=282) o 400 mg/BID (n=281) od imatinib 400 mg/die (n=283).

La risposta molecolare è stata valutata per mezzo di RQ-PCR al basale, ogni mese per 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi. Le analisi citogenetiche del midollo osseo sono state eseguite al basale e dopo 6, 12, 18 e 24 mesi. L'emocromo completo è stato valutato al basale, a 1, 2, e 4 settimane, ogni mese per 6 mesi e successivamente ogni 3 mesi fino al termine dello studio.

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato da una risposta molecolare maggiore a 12 mesi. L'endpoint secondario principale era la risposta citogenetica completa nei 12 mesi.

Altro endpoint secondario era la progressione della malattia alla fase accelerata o alla crisi blastica.

Le caratteristiche basali e il punteggio di rischio Sokal (indice di valutazione che considera: età, splenomegalia, conta piastrinica e conta dei blasti) erano equilibrati nei 3 gruppi di studio. La mediana della durata del trattamento è stata di circa 14 mesi in tutti i gruppi; le percentuali di pazienti trattati con un farmaco dello studio erano: 84% nel gruppo nilotinib 300 mg, 82% nel gruppo nilotinib 400 mg e 79% nel gruppo imatinib.

A 12 mesi, i tassi di risposta molecolare maggiore erano significativamente più alti nei pazienti trattati con nilotinib 300 mg (44%) e 400 mg (43%), rispetto ai trattati con imatinib (22%) ( $p < 0,001$  per entrambi i confronti). È stata osservata una risposta molecolare maggiore a 12 mesi nel 51% dei trattati con nilotinib 300 mg, nel 50% dei trattati con nilotinib 400 mg e nel 27% di quelli trattati con imatinib. I tassi di risposta molecolare maggiore fino al cut-off erano: 57% per nilotinib 300 mg, 54% per nilotinib 400 mg e 30% per imatinib.

Tra i pazienti con indice di Sokal ad elevato rischio, i tassi di risposta molecolare maggiore a 12 mesi sono stati: 41% per nilotinib 300 mg, 32% per nilotinib 400 mg e 17% per imatinib. Rispetto ad imatinib, nilotinib ha mostrato tassi di risposta molecolare maggiore più elevati ad entrambi i dosaggi anche a 3, 6 e 9 mesi.

La stima di Kaplan-Meier del tempo mediano di risposta molecolare maggiore tra tutti i pazienti è risultata più bassa per i pazienti trattati con nilotinib 300 mg (8,6 mesi) e 400 mg (11,0 mesi) rispetto a quelli trattati con imatinib (mediana non ancora realizzata).

A 12 mesi, i tassi di risposta citogenetica completa sono stati significativamente più elevati per nilotinib 300 mg (80%) e 400 mg (78%) rispetto ad imatinib (65%) ( $p < 0,001$  per entrambi i confronti).

Sempre a 12 mesi, si è osservata una risposta citogenetica completa nel 93% dei pazienti in terapia con nilotinib 300 mg e 400 mg e nel 76% di quelli in trattamento con imatinib.

Tra i pazienti con indice di Sokal ad elevato rischio, i tassi di risposta citogenetica completa a 12 mesi sono stati: 74% per nilotinib 300 mg, 63% per nilotinib 400 mg e 49% per imatinib.

Alla data di cut-off, la progressione alla fase accelerata o alla crisi blastica si era verificata in 14 pazienti: 11 pazienti (4%) del gruppo imatinib, 2 (<1%) del gruppo nilotinib 300 mg e 1 (<1%) del gruppo nilotinib 400 mg.

Sia nilotinib che imatinib hanno mostrato un buon profilo di sicurezza, anche se si sono notate differenze specifiche. Nel complesso, eventi avversi non ematologici di grado 3 o 4 non erano comuni. Nausea, diarrea, vomito, spasmi muscolari ed edema sono stati più frequenti nel gruppo trattato con imatinib, mentre rash, cefalea, prurito e alopecia sono stati più frequenti in entrambi i gruppi randomizzati a nilotinib.

Anemia e neutropenia di grado 3 o 4 sono risultate più frequenti nel gruppo imatinib, mentre la trombocitopenia è stata più frequente in entrambi i gruppi di trattamento con nilotinib.

Sempre con nilotinib, è stata riscontrata una maggiore frequenza di aumento di transaminasi e bilirubina.

Gli eventi avversi hanno causato l'interruzione del trattamento nel 5% dei trattati con nilotinib 300 mg, nel 9% dei trattati con nilotinib 400 mg e nel 7% dei trattati con imatinib.

I pazienti sono stati attentamente monitorati per il prolungamento del tratto QT e per variazioni della frazione di eiezione del ventricolo sinistro: in nessun paziente è stato riscontrato un intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTcF) >500 msec o una diminuzione della frazione di eiezione rispetto al basale; 11 pazienti in tutti e 3 gruppi hanno avuto una cardiopatia ischemica, che in un caso ha portato all'interruzione del trattamento.

Nei pazienti con leucemia mieloide cronica cromosoma Ph-positiva di recente diagnosi, il trattamento con nilotinib somministrato sia al dosaggio di 300 mg/BID che di 400 mg/BID si è dimostrato superiore al trattamento con imatinib in termini di risposta molecolare maggiore e risposta citogenetica completa a 12 mesi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Novartis Pharmaceuticals, ditta produttrice di nilotinib ed imatinib.

**Parole chiave:** nilotinib, imatinib, leucemia mieloide cronica (LMC), RCT di fase III.

#### Riferimento bibliografico

Saglio G. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010; 362: 2251-9.

**Dasatinib versus imatinib nel trattamento di pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica di nuova diagnosi: lo studio DASISION (Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive chronic myeloid leukemia patients)**

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

La leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica è un disordine clonale mieloproliferativo caratterizzato dalla presenza della tirosin-chinasi BCR-ABL, prodotta in seguito alla traslocazione che dà origine al cromosoma Philadelphia (Ph).

Lo studio DASISION è un trial di fase III, multicentrico (con arruolamenti anche in Italia), randomizzato in aperto, condotto (settembre 2007-dicembre 2008) per confrontare l'efficacia e la tollerabilità di dasatinib rispetto ad imatinib nei pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi

I criteri di inclusione comprendevano la presenza di LMC in fase cronica Ph-positiva confermata da esami citogenetici del midollo osseo condotti nei 3 mesi precedenti l'ingresso nello studio.

La LMC in fase cronica è stata definita dalla presenza nel sangue periferico e nel midollo osseo di blasti <15%, basofili <20%, blasti in associazione a promielociti <30% e conta piastrinica >100x10<sup>9</sup>/l, con assenza di patologie extramidollari ad eccezione di epatosplenomegalia.

I pazienti arruolati non dovevano aver ricevuto trattamenti precedenti per LMC, eccetto anagrelide o idrossiurea, e dovevano avere un punteggio dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status da 0 a 2 (range 0-5), indicativo di una condizione di autosufficienza.

Sono state escluse dallo studio le donne che stavano allattando, le gravide o quelle in età fertile che non potevano esibire un test di gravidanza negativo. Altri criteri di esclusione di rilievo erano: presenza di patologie gravi, non controllate o infezioni attive; patologie cardiovascolari gravi o non controllate, intervallo QT corretto superiore a 450 ms; anamnesi positiva per gravi disturbi emorragici non correlati a LMC; neoplasie pregresse o attuali (eccetto il basalioma cutaneo); chemioterapie precedenti; effusione pleurica al basale.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dasatinib 100 mg/die per os (indipendentemente dall'assunzione di cibo) o imatinib 400 mg/die per os (in presenza di cibo).

I pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento in studio fino alla progressione della patologia o allo sviluppo di un evento avverso grave.

Una risposta citogenetica completa, definita dall'assenza di cromosoma Ph, è stata determinata sulla base di G-banding in almeno 20 cellule in metafase per campione di midollo osseo. I campioni sono stati raccolti entro 6 settimane dalla randomizzazione ed in seguito ogni 3 mesi.

L'endpoint primario era rappresentato da una risposta citogenetica completa (documentata in due valutazioni consecutive ad un intervallo di 28 giorni l'una dall'altra) dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento.

Gli endpoint secondari comprendevano una risposta molecolare maggiore in qualsiasi momento dello studio, il tempo per una risposta citogenetica completa e il tempo per una risposta molecolare maggiore.

Altri endpoint erano: incidenza di una risposta citogenetica completa (osservata almeno una volta in almeno 20 metafasi), risposta molecolare maggiore a 12 mesi, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza totale.

La progressione della patologia è stata definita in base alla presenza di una delle seguenti situazioni: raddoppio della conta leucocitaria >20x10<sup>9</sup>/l in assenza di risposta ematologica completa; perdita di risposta ematologica completa; aumento in metafase del cromosoma Ph >35%; progressione della LMC in fase accelerata o blastica; decesso per qualsiasi causa. Tutte le analisi di efficacia sono state eseguite sulla base del principio dell'*intention-to-treat*.

Gli eventi avversi sono stati valutati in tutti i pazienti trattati e classificati secondo una terminologia standard. Dal momento che è stata osservata effusione pleurica in pazienti con LMC trattati con dasatinib, è stato eseguito un RX toracico in tutti i pazienti al basale e a 6 mesi di trattamento o più frequentemente, in caso di indicazione clinica, per evidenziarne l'eventuale presenza.

Sono stati valutati per lo studio 547 pazienti con nuova diagnosi di LMC in fase cronica; di cui 519 trattati con dasatinib (n=259) o imatinib (n=260).

Dopo un follow-up minimo di 12 mesi, l'incidenza di risposta citogenetica completa confermata è risultata più elevata con dasatinib rispetto ad imatinib (77% vs 66%;  $p=0,007$ ) come anche l'incidenza di risposta citogenetica completa osservata in almeno una valutazione (83% vs 72%;  $p=0,001$ ). La frequenza di risposta molecolare maggiore è stata più elevata con dasatinib rispetto ad imatinib (46% vs 28%,  $p<0,0001$ ) e le risposte sono state ottenute in un tempo minore con dasatinib ( $p<0,0001$ ). La progressione alle fasi di LMC accelerata o blastica si è verificata in 5 pazienti trattati con dasatinib (1,9%) e in 9 pazienti trattati con imatinib (3,5%).

Il profilo di tollerabilità dei due trattamenti è risultato simile. Alcuni eventi avversi sono risultati più comuni con imatinib rispetto a dasatinib (es. ritenzione idrica, insorta nel 19% dei pazienti del gruppo dasatinib e nel 42% del gruppo imatinib). L'effusione pleurica (grado 1 o 2) è stata segnalata solo nel braccio randomizzato a dasatinib (10% dei pazienti trattati). Due decessi (uno per gruppo; entrambi per infarto miocardico) sono stati attribuiti al trattamento.

Sebbene il periodo di follow-up in questo studio non sia stato abbastanza lungo da permettere una rilevazione significativa delle differenze di sopravvivenza tra i gruppi di trattamento, l'incidenza elevata di risposta citogenetica completa e di risposta molecolare maggiore con dasatinib e l'evidenza precoce della riduzione di progressione nelle fasi più aggressive della LMC, suggeriscono che la terapia con dasatinib possa migliorare significativamente l'outcome a lungo termine nei pazienti con LMC in fase cronica.

Dasatinib è stato associato ad un'incidenza di risposta citogenetica completa e di risposta molecolare maggiore significativamente più elevata e rapida in confronto ad imatinib.

Poiché il conseguimento di una risposta citogenetica completa in 12 mesi è stato associato ad una più prolungata sopravvivenza libera da progressione, un follow-up di maggiore durata potrebbe dimostrare che dasatinib rispetto a imatinib migliora gli outcome a lungo termine nei pazienti con LMC in fase cronica di nuova diagnosi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Bristol-Myers Squibb, azienda produttrice di dasatinib.

**Parole chiave:** dasatinib, imatinib, leucemia mieloide cronica (LMC), RCT di fase III.

#### Riferimento bibliografico

Kantarjian H et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2260-70.

## - Dispositivi medici in evidenza -

### Un framework per la valutazione delle evidenze e problemi metodologici negli studi sui dispositivi medici

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Per i dispositivi medici impiantabili (IMD), l'impatto sulla salute pubblica è correlato almeno in parte alla complessità della tecnica, oltre che all'eterogeneità della sicurezza e dell'efficacia del dispositivo e ai possibili errori cui può incorrere l'operatore.

La valutazione delle evidenze relative a IMD è molto diversa da quella dei farmaci, in quanto nel caso di dispositivi medici si verifica un'interazione tra dispositivo, operatore e area di intervento in cui viene utilizzato.

In questo articolo gli autori, tutti appartenenti al *Office of Surveillance and Biometrics, Center for Devices and Radiological Health, FDA* (Silver Spring) si ripropongono di fornire un framework per la valutazione e la discussione di fattori di rischio che incidono sulla sicurezza e sull'efficacia di IMD. Inoltre, intendono sottolineare l'importanza dei metodi di valutazione degli outcome correlati a IMD, dai trial clinici agli studi osservazionali post-marketing.

Gli autori si sono soffermati sull'importanza della validità metodologica/qualità degli studi, della popolazione arruolata, delle caratteristiche e dei fattori di rischio degli interventi chirurgici e delle caratteristiche degli ospedali.

#### Selezione del comparator

La scelta dei gruppi di confronto ha implicazioni fondamentali, tra cui il problema se scegliere un trattamento medico ottimale piuttosto che un altro dispositivo. Nel caso in cui sia stato scelto un trattamento medico ottimale piuttosto che un altro dispositivo, negli RCT è più evidente il problema della cecità e dell'allocazione dei pazienti, che non è possibile effettuare in ambito osservazionale, dove sono necessari dati più dettagliati sui fattori che guidano alla scelta. Inoltre, a causa dei rischi chirurgici associati all'impianto, gli studi che confrontano un dispositivo con il trattamento medico ottimale necessitano di follow-up a lungo termine.

#### Caratteristiche del dispositivo

Nella fase pre-clinica, vengono raccolte informazioni dettagliate su IMD (proprietà meccaniche, elettriche, biomateriali) per caratterizzarne la sicurezza e l'efficacia. Tra le caratteristiche del dispositivo, sono importanti l'affidabilità, tra cui la durata della batteria, e le proprietà biomeccaniche: ad esempio, la posizione e la dimensione delle componenti possono incidere sul fallimento del dispositivo. Il fatto che IMD evolvono continuamente (anche durante lo studio) rende ancora più importante la valutazione della sicurezza e dell'efficacia.

#### Caratteristiche dell'operatore

L'interpretazione delle evidenze da parte dell'operatore e la preferenza rappresentano fattori critici per l'adozione di una nuova tecnologia nel mondo reale. Ad esempio, apprendere come impiantare uno specifico dispositivo può richiedere più tempo e quindi non poter essere adottato con la stessa tempestività di un altro dispositivo.

#### Caratteristiche della procedura/intervento

È importante tenere presenti i vari fattori associati alla procedura, come le tecniche chirurgiche, l'applicazione di diverse modalità di imaging e le aree trattate. Inoltre, bisogna giustificare perché si sceglie una determinata procedura e l'invasività del trattamento, elementi legati alla severità della patologia.



### Caratteristiche dell'ambiente dell'intervento

La scelta della sede può essere condizionata da diversi fattori, tra cui collocazione geografica, ragioni finanziarie e organizzative.

### Caratteristiche del paziente

Nei trial clinici si osserva quali sono i pazienti che possono essere responsivi alla terapia e pertanto quelli che potranno trarre beneficio dall'impianto del dispositivo medico.

Tuttavia, una volta che IMD entra nel mercato la popolazione di pazienti che ricevono il dispositivo è molto più ampia e in alcuni casi il suo utilizzo è “off-label.” I fattori correlati al paziente come le patologie concomitanti e la severità della malattia possono incidere sull'esito di IMD.

Inoltre, l'utilizzo nel mondo reale può creare notevoli difficoltà sulla valutazione di IMS; ad esempio, non sempre è facile raccogliere dati sui fattori di selezione dei pazienti, nè essi sono raccolti in modo sistematico, come la misurazione della qualità della vita.

### Selezione e misure di outcome

La scelta degli outcome può incidere notevolmente sulla forza delle evidenze e sull'utilizzo nel mondo reale. In alcuni casi, gli outcome sono rappresentati da endpoint surrogati, come modifiche nei marker infiammatori. In altri casi, a causa delle dimensioni limitate del campione, gli outcome includono “end point compositi”. Gli studi osservazionali, che si affidano a dati amministrativi, presentano alcuni problemi, come la mancanza di informazioni sulla qualità della vita e sullo stato funzionale e l'uso di codifiche che richiedono validazioni per evitare errori nella classificazione.

### Problemi metodologici correlati a studi comparativi su IMD

Alcune componenti di validità metodologica/qualità sviluppate per i farmaci non si applicano necessariamente ai dispositivi.

*Cecità.* In molti RCT su IMD non è possibile applicare il doppio o il singolo cieco. Un metodo per ovviare è rappresentato dal mantenere nascosta la sequenza di allocazione. In tal modo i medici e i partecipanti non sono consapevoli dell'assegnazione.

*Inclusione/esclusione.* Un'analisi *intention-to-treat* è il pilastro degli RCT. Infatti, l'analisi dei dati si deve basare sull'iniziale trattamento e non su quello realmente somministrato. In particolare può accadere che, prima o durante l'intervento, i pazienti siano sottoposti ad impianto di un dispositivo piuttosto che di un altro. Se si verifica prima, risultano alterati anche i criteri originali di inclusione/esclusione e, ancora di più, se ciò si verifica durante l'intervento. Se non si applica l'analisi *intention-to-treat*, saranno presenti bias.

*Curve di apprendimento.* Le curve di apprendimento dell'operatore possono incidere sugli outcome. In ambito sperimentale una soluzione è rappresentata da un trial clinico “basato su esperti”. In questo disegno, operatori più esperti in un particolare braccio dello studio conducono la procedura in quel braccio. In tal modo si riducono notevolmente gli effetti dovuti all'esperienza.

Non è chiaro se tutti gli operatori possono utilizzare con sicurezza un nuovo dispositivo e quanto sia sufficiente il training per garantire un'applicazione sicura della tecnologia.

*Piccole dimensioni del campione.* A causa della rapidità di evoluzione della tecnologia e dei costi di IMD non è possibile condurre studi di dimensioni adeguate. Tuttavia, gli investigatori devono garantire che anche in piccoli studi si riportino attentamente tutti gli outcome clinici importanti.

Spesso per valutare la sicurezza e l'efficacia vengono effettuate delle revisioni sistematiche di RCT. La maggior parte degli studi individuali ha un basso potere statistico per determinare differenze negli outcome clinici. Tuttavia, quando è disponibile un certo numero di studi è possibile effettuare una sintesi delle evidenze utilizzando tutti gli outcome clinici riportati.

Tuttavia, una metanalisi è uno studio osservazionale di più studi, per cui la validità è da confermare. Inoltre, non sempre vengono prese in considerazione le analisi per sottogruppi per valutare l'eterogeneità degli effetti del trattamento. Infine, è rischioso affidarsi alla popolazione dei trial

clinici per fornire una completa comprensione della sicurezza e dell'efficacia in pazienti non selezionati nel mondo reale.

*IMD in un ambiente che si modifica.* Lo sviluppo di dispositivo è un processo molto dinamico che determina modifiche sia durante che dopo la fine dello studio. Le modifiche apportate possono incidere sugli outcome. Talvolta, poichè l'impatto che può avere la modifica non è chiaro, è necessario effettuare un attento follow-up. Poichè di solito si tratta di impianti a lungo termine, le modifiche successive possono aumentare i problemi della rilevanza diretta di risultati dalla prima versione a quelle attualmente impiantate.

*Possibili differenze tra i gruppi di trattamento.* A causa dei molteplici fattori che alterano gli outcome di IMD, sia negli studi randomizzati che in quelli non randomizzati è necessario effettuare l'aggiustamento. In ambito osservazionale, è preferibile lo studio di coorte con un gruppo di confronto. Tuttavia, nella maggior parte dei casi gli studi comparativi si basano su registri di dati. Poiché l'assegnazione di IMD non avviene random, ma a giudizio dell'operatore, si può verificare il confounding by indication, cioè l'operatore sceglie in base alla severità della patologia e alle caratteristiche del paziente. L'aggiustamento per fattori di confondimento noti o misurati è un campo che sta ricevendo un'attenzione crescente. Nella maggior parte dei casi, l'aggiustamento tiene conto delle differenze nei fattori prognostici tra i gruppi in studio. Nessun metodo statistico può eliminare bias non misurati. Sono disponibili diversi metodi analitici per stimare la sicurezza e l'efficacia, presumendo di solito che tutti i potenziali fattori di confondimento importanti siano stati misurati. Questi metodi includono la stratificazione, i modelli di regressione o una combinazione dei due utilizzando i propensity score.

*Generalizzabilità.* Viene definita come l'estensione di risultati e delle conclusioni di una ricerca da uno studio condotto su un campione alla popolazione più ampia. È importante disegnare studi che non escludano pazienti in base alla severità della malattia o alla presenza di patologie concomitanti. Infatti, quando i trial sono altamente selettivi, è necessario effettuare ulteriori ricerche con studi osservazionali, in particolare se IMD è usato off-label, il che accade spesso nella pratica clinica. L'uso di varie definizioni limita la generalizzabilità. La standardizzazione rappresenta una buona soluzione. Questo problema riguarda soprattutto gli studi osservazionali.

Di recente sono stati sviluppati registri di alta qualità che si collegano ad altri database e sono utili per studi su ampia scala. Un problema associato a IMD è l'assenza di un unico identificatore di dispositivi, mentre con i farmaci esiste una standardizzazione (National Drug Codes). Ciò rende difficile, se non impossibile, valutare la performance dei dispositivi nel mondo reale in database sanitari molto ampi o in registri di procedure.

Gli autori hanno presentato un framework per la valutazione dei disegni degli studi su IMD e delle evidenze, soffermandosi sui fattori che incidono sulla sicurezza e sull'efficacia dei dispositivi medici, al fine di aumentare le conoscenze e fornire direttive sull'argomento.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** studi comparativi, dispositivi medici, metodologia.

#### **Riferimento bibliografico**

Sedrakyan A et al. A framework for evidence evaluation and methodological issues in implantable device studies. Medical Care 2010; 48: S121-8.

**Riflessione sulle strategie analitiche per la sorveglianza dei dispositivi medici: il caso dell'artroplastica dell'anca**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Lo studio nasce dalla necessità di aggiornare l'approccio corrente per integrare le informazioni sui dispositivi medici dei trial clinici e della pratica nel mondo reale. Infatti, i trial randomizzati che costituiscono la base per l'approvazione dei dispositivi medici sono di piccole dimensioni, hanno un follow-up a breve termine e sono generalizzabili solo ad un piccolo gruppo di pazienti. Di contro, gli studi post-marketing sono spesso volontari, sono soggetti a importanti limitazioni e sono di difficile esecuzione.

Tra i dispositivi che più risentono di queste problematiche sono quelli utilizzati nell'artroplastica dell'anca. Infatti, lo studio di questi dispositivi richiede un follow-up a lungo termine (generalmente a 10 anni dall'impianto), un numero di pazienti molto alto a causa dei numerosi comparatori potenziali ed è inoltre difficoltoso usare un disegno in cieco.

Pertanto, combinare i risultati provenienti dagli studi pre- e post-marketing potrebbe costituire un nuovo meccanismo per aumentare le conoscenze sull'uso di questi dispositivi medici.

A questo scopo gli autori dell'articolo qui presentato (appartenenti al *Department of Health Care Policy, Harvard Medical School, Boston MA* e all'*Office of Surveillance and Biometrics, Center for Devices and Radiological Health, FDA, Rockville, MD*) hanno proposto un approccio per l'integrazione di risorse di dati multiple e diverse per ottenere informazioni più precise e, almeno potenzialmente in modo più veloce, sulle performance post-marketing degli impianti per l'anca. L'approccio si fonda sull'assunzione che le caratteristiche del dispositivo e gli outcome clinici ottenuti da uno studio, randomizzato o osservazionale, sono correlabili a quelle osservate in altri studi.

È stato quindi utilizzato un modello gerarchico per proporre un framework assumendo che, nonostante le differenze in termini di caratteristiche cliniche della popolazione arruolata, le abilità chirurgiche e gli ospedali partecipanti, esiste una correlazione delle performance del dispositivo tra le popolazioni in studio. Inoltre, si assume che sebbene gli studi si differenzino per disegno, come cecità e randomizzazione, ognuno fornisca informazioni valide su sicurezza ed efficacia.

Per queste ragioni, le risorse dei dati sono state classificate in base al disegno dello studio (sperimentale vs non-sperimentale) e alla specie (umana vs non umana), anche se gli autori utilizzano genericamente il termine "study" senza distinguere tra queste due caratteristiche.

Sono stati utilizzati i dati di 3 studi pilota su 4 sistemi di protesi dell'anca ceramica-su-ceramica: ABC I, ABC II, Trident e Trascend. Questi dati comprendono parte delle informazioni contenute nel *Summary of Safety and Effectiveness* per ogni anca artificiale disponibile al pubblico sul website dell'FDA. Tre delle anche sono state valutate utilizzando un disegno randomizzato (ABC I, ABC II e Reflection) e 2 hanno utilizzato un disegno osservazionale (Trident e Trascend). Nel complesso i comparatori utilizzati negli studi sono stati 3. Ci sono state nel complesso 9 osservazioni per un totale di 1.851 pazienti impiantati con 1 di 8 sistemi unici di anca. I pazienti reclutati nei 3 studi erano tutti di età  $\geq 21$  anni (età media da 50 anni per l'anca artificiale Reflection a 63 anni per i soggetti arruolati nel TRANSCEND study) e con malattia degenerativa non-infiammatoria dell'articolazione. La ragione primaria per l'impianto ha incluso osteoartrite, necrosi avascolare, artrite traumatica e displasia congenita dell'anca.

Gli outcome hanno incluso il miglioramento dell'attività e della funzionalità (the *Harris Hip Score*, the *University of California at Los Angeles activity score* [HHS], the *Western Ontario and Mc Master University score*, e the *Short-Form-12 score*); dolore alla coscia e sopravvivenza (tempo per la revisione dell'anca o successo libero da revisione). Le complicanze hanno incluso infezioni, dislocamento del dispositivo e frattura dello stelo femorale.

I soggetti che hanno partecipato agli studi randomizzati hanno avuto HHS a 2 anni migliori rispetto a quelli osservati negli studi osservazionali (aumento medio a posteriori dell'HHS 4,1; deviazione standard a posteriori 0,6). I pazienti a cui è stata impiantata una protesi d'anca ceramica-su-polietilene, utilizzata in uno studio, hanno avuto un più alto HHS a 2 anni rispetto a quelli a cui è stata impiantata una protesi ceramica-su-polietilene differente utilizzata in un altro studio (differenza media 4,2; deviazione standard 0,6). Non ci sono state differenze in HHS tra i pazienti impiantati con protesi dell'anca ceramica-su-ceramica ABC I o con il sistema Reflection (differenza media a posteriori 0,7; deviazione standard a posteriori 0,6).

Gli autori affermano che l'approccio adottato fornisce un framework unificante che permette di aggiornare le evidenze disponibili.

Questo approccio potrebbe innovare l'attività regolatoria introducendo un nuovo paradigma, trasparente e dinamico, per la gestione delle informazioni nel corso dell'intera vita dei prodotti.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** dispositivi medici, protesi d'anca, sorveglianza.

#### Riferimento bibliografico

Normand AL et al. Rethinking analytical strategies for surveillance of medical devices: the case of hip arthroplasty. Med Care 2010; 48: S58-67.

### Qual è l'uso? Uno sguardo al riutilizzo dei dispositivi medici monouso a livello internazionale

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

Il riutilizzo dei dispositivi medici monouso (SUMED) è pratica comune in diversi Paesi. L'organizzazione mondiale della sanità (WHO) stima che il 40% dei 16 miliardi di iniezioni effettuate ogni anno nel mondo siano eseguite con siringhe ed aghi riutilizzati non sterilizzati. Ciò causa 1,3 milioni di morti all'anno e la perdita di 26 milioni di anni di vita per infezioni da epatite B, C e AIDS.

Nei Paesi in via di sviluppo o emergenti vengono riutilizzati anche SUMED poco costosi: guanti, cateteri urinari e venosi, drenaggi, bisturi, siringhe, aghi etc.

Le cause del riutilizzo in particolare per siringhe ed aghi sono:

- i) da parte del paziente: l'errata convinzione che l'iniezione sia più efficace della somministrazione orale e che non sia pericolosa la condivisione con i familiari;
- ii) da parte dell'operatore sanitario: la scarsa conoscenza, la non-compliance delle procedure standard relative alla via iniettiva e le ridotte risorse economiche.

Nei Paesi sviluppati il riutilizzo dei SUMED è ristretto ai prodotti più costosi e tecnici in accordo con una logica di risparmio e sviluppo sostenibile.

Scopo del presente studio è stato valutare il fenomeno del riutilizzo in diversi Paesi del mondo tramite questionario distribuito a 26 partecipanti al workshop indetto durante il IX Congresso della Federazione Internazionale per il Controllo delle Infezioni (IFIC).

In Sud America, esiste una normativa nazionale relativa al riutilizzo dei SUMED in Brasile e in Cile, ma non in Ecuador. In molti ospedali si riciclano i dispositivi più costosi, i SUMED aperti ancora puliti ma inutilizzati, per cui non ci sono alternative, come ad esempio i filtri da emodialisi usati per lo stesso paziente.

In Europa, prima della direttiva 2007/47/EC del Parlamento Europeo e del Consiglio sull'applicazione di misure di sicurezza da adottare nel caso di riutilizzo dei SUMED, non esisteva una netta distinzione o una classificazione chiara tra dispositivo medico mono e multi-uso e non era stata emanata nessuna normativa sulla procedura di riprocessamento e decontaminazione dei dispositivi stessi (93/42/EEC).

Con un documento della Commissione Europea del 2008 è emerso che il riprocessamento dei SUMED (lavaggio, disinfezione, sterilizzazione, analisi e reimballaggio) è nel 90% dei casi eseguito nell'ospedale stesso ed il resto affidato a terzi, e differisce in rapporto alla normativa vigente nel Paese: in Germania, Danimarca, Svezia, Belgio, Slovacchia e Finlandia ci sono alti standard di qualità mentre in Irlanda, Portogallo, Spagna, Italia e Ungheria non sono presenti raccomandazioni.

In USA, come in Europa, la definizione di mono o multi-uso è a discrezione del produttore ed il riutilizzo dei SUMED risulta essere del 25%. La decontaminazione è affidata a terzi che devono attenersi alle medesime regole dei produttori.

In Canada, in cui il servizio sanitario è regolato dalla giurisdizione provinciale, il 28% degli ospedali riutilizza i SUMED il cui riprocessamento è per l'85% interno.

In Asia, il riutilizzo è pari all'80-90% e nel 60-70% dei casi, il dispositivo non è sterilizzato, contro il 18% dell'Africa sub-Sahariana.

In Australia, invece, la decontaminazione dei dispositivi medici è regolata dal 2005 dal Therapeutic Goods Administration (TGA).

Nei Paesi in via di sviluppo o emergenti si deve bloccare il riutilizzo dei dispositivi medici economici adottando misure di formazione del personale medico-sanitario volte ad istruire sul rischio microbiologico di questa pratica.

Nei Paesi industrializzati è necessario invece mettere a punto processi di convalida sul riutilizzo dei SUMED così da proporre un'armonizzazione delle procedure basata su: analisi preliminare del rischio, disponibilità di tecnologie adeguate e operatori qualificati, validi test di funzionalità e parametri di sicurezza fisica (formato SUMED), chimica (adsorbimento di prodotti chimici) e biologica (biocompatibilità e contaminanti residui).

Infine, partendo dall'evidenza che il 50% dei SUMED riprocessati risulta non più funzionale o funzionante, è di primaria importanza stabilire rapporto costo/beneficio e sicurezza della pratica del riutilizzo.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** dispositivi medici monouso (SUMED), riutilizzo, sicurezza.

**Riferimento bibliografico:**

Popp W, et al. What is the use? An international look at reuse of single-use medical devices. Int J Hyg Environ Health 2010; doi:10.1016/j.ijheh.2010.04.003.

**NOTA**

Nell'aprile 2010, il Comitato scientifico sui rischi sanitari emergenti e di nuova identificazione (SCENIHR) ha pubblicato, per il Directorate-General Health & Consumers della Commissione Europea, una nota sul riutilizzo dei SUMED dal titolo "The safety of reprocessed medical devices marketed for single-use" ([http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/policy/index_en.htm)).



La direttiva 93/42/EEC sull'immissione in commercio dei dispositivi medici, distingue i dispositivi in mono e multi-uso, ma non considera il ricondizionamento dei SUMED. Attualmente questa pratica non è stata regolamentata a livello europeo ma solo in alcuni stati membri dell'Unione Europea.

Lo SCENIHR ha focalizzato l'attenzione sui possibili rischi sanitari per il paziente associati al riutilizzo dei SUMED. Il maggiore pericolo nasce da inadeguati processi di lavaggio, disinfezione e/o sterilizzazione con conseguente rischio di reazioni tossiche o infezioni per l'eventuale presenza di inquinanti microbiologici (ad esempio, agenti responsabili della trasmissione dell'encefalopatia spongiforme) e chimici. Inoltre, gli agenti chimici utilizzati per la sterilizzazione e la decontaminazione potrebbero interagire con il dispositivo stesso alterandone le prestazioni e la funzionalità. L'assenza di tracciabilità dei processi di ricondizionamento e l'inadeguata formazione e conoscenza sull'applicazione di procedure standard operative sono ulteriori fattori di rischio. Attualmente non ci sono dati precisi sull'estensione del fenomeno e sugli effetti di inappropriate procedure di disinfezione e/o sterilizzazione, ma solo alcune simulazioni di misura del rischio teorico. Non è stata ancora eseguita nessuna analisi dell'impatto economico-ambientale ed etico-legale in relazione al ricondizionamento dei SUMED.

La Commissione Europea, dopo aver valutato la relazione scientifica dello SCENIHR sul riutilizzo dei SUMED, ha deciso di avviare un'interrogazione al Parlamento Europeo e al Concilio per proporre eventuali modifiche ed integrazioni alla direttiva 2007/47/EC del Parlamento Europeo e del Concilio per l'adozione di più stringenti procedure volte ad assicurare la protezione dei pazienti nel caso di riutilizzo dei SUMED.

---

## **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 Antonietta Catania (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 Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) 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 Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Martina Pavanetto (Università di Padova) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina)
Supervisione	Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) 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.