



**Newsletter numero 63 del 01.08.2010**

**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**

- **Statine in prevenzione primaria in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e mortalità da tutte le cause: una metanalisi di 11 RCT su 65.229 soggetti**
- **Dosi di insulina e suoi analoghi ed insorgenza di cancro in pazienti con diabete di tipo 2 insulino-trattati**
- **Agenti stimolanti l'eritropoiesi in pazienti con malattia renale cronica: i risultati di una metanalisi**
- **Profilassi prolungata del tromboembolismo venoso in pazienti con malattia acuta di pertinenza medica con mobilità recentemente ridotta**
- **Spironolattone e tossicità renale: uno studio di popolazione longitudinale**
- **Controllo pressorio e outcome cardiovascolari in pazienti ipertesi con diabete e malattia coronarica**
- **Effetti della riduzione di omocisteina attraverso l'assunzione di acido folico e vitamina B12 versus placebo su mortalità e maggiori morbilità in sopravvissuti ad infarto miocardico: i risultati dello studio SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*)**
- **Eventi avversi associati alla somministrazione di testosterone: lo studio TOM (*Testosterone in Older Men with Mobility Limitations*)**

**- Dispositivi medici in evidenza -**

- **Efficacia delle pompe per l'infusione di insulina dotate di sensori di glucosio nel diabete di tipo 1: lo studio STAR (*Sensor-Augmented Pump Therapy for A1c Reduction*) 3**
- **Studio clinico randomizzato di stent a eluizione di paclitaxel rispetto a quelli ad eluizione di sirolimus per il trattamento di ristenosi coronarica da stent con sirolimus: ISAR-DESIRE 2 (*Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2*) Study**
- **Impatto di un protocollo standardizzato e di cateteri impregnati di antibiotico sull'incidenza di infezioni da ventricolostomia in pazienti cerebrovascolari**

**Statine in prevenzione primaria in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e mortalità da tutte le cause: una metanalisi di 11 RCT su 65.229 soggetti**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

I benefici delle statine sulle malattie cardiovascolari fatali e non fatali hanno incoraggiato la maggioranza dei clinici ad utilizzare questi principi attivi in prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio. Tuttavia, la mancanza di evidenze convincenti su esiti di mortalità da tutte le cause ha indotto alcuni ricercatori a mettere in discussione tali benefici nei soggetti senza storia precedente di coronaropatie.

Recentemente, lo studio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*, Ridker PM et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207) ha riportato che, in soggetti con livelli relativamente bassi di colesterolo LDL (<130 mg/dl) e con valori basali di proteina C reattiva >2 mg/l, le statine hanno significativamente ridotto la mortalità da tutte le cause del 20%.

In questo contesto, l'obiettivo della metanalisi (condotta su studi pubblicati dei quali sono state incluse le informazioni precedentemente non pubblicate) è stato quello di valutare se le statine effettivamente riducono la mortalità da tutte le cause quando utilizzate in prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio.

I database impiegati per la ricerca bibliografica sono stati MEDLINE e la Cochrane Collaboration, interrogati per il periodo gennaio 1970-maggio 2009. Quando i dati pubblicati risultavano insufficienti per l'analisi sono stati interpellati gli sperimentatori dei clinical trial corrispondenti per l'acquisizione di ulteriori informazioni.

I criteri di inclusione della metanalisi comprendevano: 1) studi randomizzati sulle statine versus placebo/controllo; 2) trial che includevano informazioni sulla mortalità da tutte le cause; 3) studi condotti su soggetti senza anamnesi di malattie cardiovascolari al basale.

La metanalisi ha incluso 11 RCT\* per un totale di 65.229 soggetti (età media 51-75 anni) prevalentemente occidentali, tranne nel caso dello studio MEGA condotto su una popolazione dell'Asia orientale. Solo in due studi (CARDS e ASPEN) la popolazione era esclusivamente diabetica. I valori medi pesati di LDL al basale erano di 138 mg/dl; dopo una media di 3,7 anni di follow-up le corrispondenti concentrazioni erano di 134 mg/dl tra i randomizzati a placebo rispetto a 94 mg/dl dei trattati con le statine.

Sul totale degli studi, il tasso di mortalità da tutte le cause è risultato di 11,4 per 1.000 anni-persona nel braccio placebo/controllo rispetto a 10,7 per 1.000 anni-persona tra i trattati con le statine. Tra le caratteristiche basali dei soggetti, il fattore maggiormente correlato con i tassi di mortalità era l'età media.

Effetto delle statine sulla mortalità da tutte le cause

In totale, a fronte di 244.000 anni-persona di follow-up, sono stati rilevati 2.793 decessi dei quali 1.447 tra i 32.606 soggetti randomizzati a placebo e 1.346 tra i 32.623 trattati con le statine, evidenziando circa 100 morti in meno nel braccio statine.

Il risk ratio della mortalità da tutte le cause associato all'uso di statine rilevato tramite la metanalisi degli 11 studi è risultato di 0,91 (IC 95% 0,83-1,01), con nessuna evidenza di forte eterogeneità tra i trial.

I risultati erano simili anche escludendo gli studi CARDS ed ASPEN condotti su popolazioni esclusivamente diabetiche (RR 0,92; 0,84-1,02). Non è stata rilevata nessuna evidenza di publication bias.

Correlazione tra livelli lipidici e riduzione della mortalità da tutte le cause

Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra i livelli basali di LDL e la riduzione della mortalità da tutte le cause ( $p=0,97$ ). In modo simile, non vi era alcuna relazione tra la riduzione media di LDL e la diminuzione della mortalità da tutte le cause sia in termini assoluti ( $p=0,62$ ) che relativi ( $p=0,46$ ) di decremento percentuale di LDL.

La metanalisi, basata sui dati di 11 studi pubblicati, con un follow-up medio di 3,7 anni, non ha rilevato alcuna evidenza a supporto dei benefici delle statine sulla mortalità da tutte le cause in soggetti ad alto rischio senza precedenti malattie cardiovascolari trattati in prevenzione primaria.

\***WOSCOPS** (*N Engl J Med* 1995; 333: 1301-07); **ALLHAT** (*JAMA* 2002; 288: 2998-3007), **AFCAPS/TextCAPS** (*JAMA* 1998; 279: 1615-22), **MEGA** (*Lancet* 2006; 368: 1155-63), **ASCOT** (*Lancet* 2003; 361: 1449-58), **CARDS** (*Lancet* 2004; 364: 685-96), **ASPEN** (*Diabetes Care* 2006; 29: 1478-85), **JUPITER** (*N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207), **PROSPER** (*Lancet* 2002; 360: 1623-30), **HYRIM** (*Atherosclerosis* 2005; 178: 387-97), **PREVEND IT** (*Circulation* 2004; 110: 2809-16).

Secondo gli autori, i risultati della metanalisi permettono di contestualizzare gli esiti dello studio JUPITER, considerati sovrastimati come spesso accade quando gli studi vengono interrotti prematuramente. È, infatti, improbabile che l'impiego di un potente regime terapeutico a base di statine, soprattutto in prevenzione primaria in pazienti a rischio più basso, abbia, almeno nel breve termine, un impatto importante sulla riduzione della mortalità da tutte le cause.

Inoltre, la metanalisi rafforza il concetto secondo cui la riduzione dei livelli lipidici in popolazioni a rischio molto elevato trattate in prevenzione primaria, anche se non dannosa, produce dei benefici sulla mortalità più modesti di quanto si percepisse in passato.

I limiti dello studio, rilevati dagli autori stessi, consistono nel fatto che: 1) si tratta di un'analisi retrospettiva, soggetta a carenze metodologiche dei singoli studi inclusi; 2) vanno tenute in considerazione le differenze nelle caratteristiche demografiche dei soggetti inclusi nei singoli trial; 3) erano disponibili dati insufficienti per condurre analisi per sottogruppo (es. in funzione del sesso o dell'età); 4) non è stato possibile ottenere informazioni su altri 4 studi pubblicati, che rientravano tra i criteri di inclusione della metanalisi, ma che avrebbero contribuito agli esiti con circa altri 3.700 soggetti; 5) sono stati inclusi i 2 studi (CARDS e ASPEN) condotti esclusivamente in soggetti affetti da diabete, ritenuto da molti un fattore di rischio equivalente per le cardiopatie.

L'editoriale di accompagnamento, dopo aver evidenziato le diverse criticità correlate allo studio JUPITER, rileva che la metanalisi in oggetto ha chiarito che, nel breve termine, i benefici delle statine in prevenzione primaria sono molto esigui. Nel lungo termine, invece, bisogna ammettere che non sono noti e che sono quindi necessarie ricerche di buona qualità e di tipo indipendente.

**Conflitto di interesse:** diversi autori della metanalisi hanno ricevuto onorari professionali da varie ditte farmaceutiche, incluse quelle produttrici di statine. L'autore dell'editoriale non riporta alcun conflitto di interesse.

**Parole chiave:** statine, mortalità, metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Ray KK et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1024-32.

Green LA. Cholesterol-lowering therapy for primary prevention. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1007-08.

**Dosi di insulina e suoi analoghi ed insorgenza di cancro in pazienti con diabete di tipo 2 insulino-trattati**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Gli analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione, glargine e detemir, sono stati introdotti come terapia basale con minore rischio di episodi ipoglicemici rispetto alla tradizionale insulina NPH. Recenti studi epidemiologici hanno messo in luce una possibile correlazione dose-dipendente tra uso di insulina glargine e rischio di neoplasie, in particolare cancro al seno (*SIF-Farmaci in Evidenza n. 40 del 15-07-2009; SIF-Farmaci in Evidenza n. 41 del 01-08-2009*).

Il presente studio ha avuto l'obiettivo di valutare l'associazione a lungo termine tra diversi analoghi dell'insulina ed incidenza di cancro, andando a considerare anche i dosaggi ed un ampio numero di fattori di confondimento che non erano stati valutati nelle pubblicazioni precedenti.

Lo studio caso-controllo nested è stato effettuato su una coorte costituita da 1.533 pazienti diabetici ambulatoriali, afferenti al Centro Diabetologico dell'Università di Firenze e che hanno iniziato la terapia con insulina nel periodo compreso tra il 1° gennaio 1998 ed il 31 dicembre 2007. Di questi, sono stati arruolati 1.340 pazienti sulla base dei seguenti criteri di inclusione: 1) residenza a Firenze alla data di arruolamento; 2) diagnosi clinica di diabete di tipo 2; 3) nessun utilizzo di insulina nei 5 anni precedenti; 4) assenza di pregresse neoplasie o ricoveri ospedalieri per neoplasie dopo il 1° gennaio 1998 e prima dell'inizio della terapia insulinica.

I pazienti con diagnosi di cancro incidente durante il periodo longitudinale di follow-up sono stati definiti come casi. I casi incidenti di cancro sono stati identificati in base al primo ricovero ospedaliero o al decesso per cancro. Per ogni caso sono stati randomizzati fino a 5 controlli con uguale periodo di follow-up nella stessa coorte.

Per i pazienti sono state raccolte le seguenti informazioni cliniche e demografiche: storia clinica dettagliata, abitudini relative a fumo ed assunzione di alcool, farmaci prescritti, valori di emoglobina glicata (misurati ogni 3-4 mesi), profilo lipidico e creatinina serica. Ad ogni visita sono stati inoltre misurati peso, altezza e pressione arteriosa. La comorbidità è stata valutata tramite il Charlson's comorbidity score (CCS), che include diabete e sue complicanze, tumori, artrite/artrosi, infezioni da HIV, patologia cardiovascolare cronica, ulcere cutanee, insufficienza renale, epatopatie e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Il follow-up è stato effettuato fino al 31 dicembre 2008 o fino a quando i soggetti non si sono trasferiti in un'altra città.

Durante un follow-up medio di 75,9 mesi (range interquartile 27,4; 133,7), sono stati individuati 112 pazienti con nuova diagnosi di cancro (incidenza 1,9 per 100 anni-persona) che sono stati confrontati a 370 controlli. Poiché in un caso sono stati osservati 2 differenti tipi di tumore, i casi complessivi di neoplasie registrati sono stati 113, di cui 11 a livello colorettales, 18 al tratto gastrointestinale o al fegato, 14 al pancreas, 16 al polmone, 7 al seno, 10 casi di leucemia/linfoma, 5 all'apparato urogenitale femminile, 9 al tratto urinario maschile, 4 alla prostata e 20 in altre sedi.

I casi presentavano una più elevata comorbidità ed un trend non significativo verso una minore esposizione alla metformina nei 10 anni precedenti (la dose media giornaliera di metformina non differiva significativamente tra casi e controlli). Dopo aggiustamento per CCS e dose media giornaliera di insulina, il tempo di esposizione alla metformina e le sue dosi risultavano inversamente proporzionali all'incidenza di cancro. Le percentuali di pazienti che avevano sospeso l'insulina durante il follow-up erano simili tra casi e controlli.

Una dose media giornaliera di glargine significativamente più elevata è stata osservata nei casi rispetto ai controlli (0,24 versus 0,16 UI/kg/die;  $p=0,036$ ). Il cancro incidente è stato associato ad un dosaggio di glargine  $\geq 0,3$  UI/kg/die, anche dopo aggiustamento per il CCS, altri tipi di somministrazione di insulina ed esposizione a metformina (OR 5,43; IC 95% 2,18-13,53). Questa

associazione risultava evidente nei soggetti più giovani, ma non negli anziani, e non si modificava sulla base del sesso o del peso dei pazienti.

Per l'insulina umana o altri analoghi non è stata individuata alcuna associazione tra incidenza di cancro e dosaggio di insulina.

La maggioranza dei pazienti era trattata con combinazioni di insulina basale e prandiale sia nei casi che nei controlli. Dei pazienti trattati con glargine, il 23,8% dei controlli ed il 37,9% dei casi ricevevano anche NPH.

Tra i limiti dello studio si annoverano la sua natura osservazionale, la ridotta dimensione del campione, la mancanza di informazioni su storia riproduttiva delle donne (potenzialmente rilevanti per l'insorgenza del cancro al seno) e compliance dei pazienti alla terapia insulinica. È possibile inoltre che qualche caso di neoplasia non fatale non sia stato individuato perché non trattato in strutture pubbliche.

La possibilità di associazione tra cancro ed alte dosi di insulina glargine suggerisce che i dosaggi dovrebbero sempre essere considerati quando si valuta la correlazione tra insulina e suoi analoghi e l'insorgenza di cancro.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno ricevuto dei grant da ditte farmaceutiche, produttrici di insuline.

**Parole Chiave:** insulina, cancro, studio caso-controllo nested.

#### Riferimento bibliografico

Mannucci E, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online June 14, 2010.

### Agenti stimolanti l'eritropoiesi in pazienti con malattia renale cronica: i risultati di una metanalisi

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Una metanalisi pubblicata nel 2007 (*Phrommintikul A et al. Lancet 2007; 369:381-38*) su 9 trial randomizzati (n=5143), ha suggerito che il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (*erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) con il fine di raggiungere concentrazioni più elevate di emoglobina rispetto a livelli più bassi (120-150 g/l versus 95-115 g/l) nella malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD) si associa ad un aumento della mortalità da tutte le cause, del rischio di trombosi dell'accesso arterovenoso e di ipertensione.

Alla luce dei risultati dello studio TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*, Pfeffer MA et al. *N Engl J Med 2009;361:2019-32*), è stata condotta una nuova metanalisi che riassume i benefici ed i rischi del trattamento dell'anemia con ESA.

La ricerca è stata effettuata, senza restrizioni di lingua, su MEDLINE (gennaio 1966-novembre 2009), EMBASE (1980-novembre 2009), Cochrane Renal Group trial register e Cochrane Central Register of Controlled Trials for randomized, controlled trials (fino a novembre 2009). La ricerca Cochrane è stata aggiornata a marzo 2010.

Sono stati considerati RCT della durata non inferiore a 3 mesi che hanno randomizzato pazienti (indipendentemente dallo stadio di CKD) ad ESA o a placebo, a nessun trattamento o a dosi differenti di ESA per raggiungere target più elevati di emoglobina versus concentrazioni più basse. Sono stati considerati eleggibili i trial che hanno utilizzato eritropoietina-alfa o -beta, darbepoietina

o un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina a qualsiasi dosaggio e via di somministrazione.

Gli RCT che hanno incontrato i criteri di inclusione sono stati 27 (10.452 pazienti). Nel corso degli anni (intorno al 1998), si è assistito ad una modifica del disegno degli studi: si è infatti passati da trial più piccoli, controllati verso placebo, con target di emoglobina relativamente più bassi a trial più ampi verso comparator attivo e con target di emoglobina più elevati. Gli studi più recenti arruolavano sia pazienti agli stadi iniziali di malattia che quelli dializzati. La maggior parte dei trial ha arruolato pazienti di 50-60 anni.

Utilizzando i metodi standard di valutazione, la qualità dei trial è risultata subottimale e molti RCT non hanno rispettato le indicazioni del CONSORT statement; nessun trial ha riportato i dettagli relativi alla cecità dell'allocazione al trattamento; 12 trial (pubblicati prima del 2004) non hanno effettuato un'analisi di tipo intention to treat; l'abbandono del trial è stato più alto negli studi antecedenti il 1998 (mediana 15%; IQR 2-32%) rispetto ai successivi (mediana 2%; IQR 0-9).

Gli studi più ampi che valutavano outcome maggiori (mortalità da tutte le cause od eventi cardiovascolari maggiori) sono stati caratterizzati, di solito, da una migliore qualità metodologica.

Il raggiungimento di un target più alto di emoglobina è stato associato ad un aumento del rischio di stroke fatale e non fatale (RR 1,51; IC 95% 1,03-2,21), di peggioramento dell'ipertensione (RR 1,67; 1,31-2,12) e di trombosi dell'accesso vascolare (RR 1,33; 1,16-1,53) rispetto ad un target più basso.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per la mortalità da tutte le cause (RR 1,09; 0,99-1,20), per gli eventi cardiovascolari gravi (RR 1,15; 0,98-1,33) o per l'infarto del miocardio fatale e non fatale. Nei 10 studi condotti in pazienti con CKD ma non dializzati, il rischio di malattia renale allo stadio finale che richiedeva trapianto d'organo non differiva statisticamente tra i gruppi in funzione dei differenti target di emoglobina raggiunti (RR 1,08; 0,97-1,20), sebbene le stime puntuali siano risultate a favore dei livelli più bassi di emoglobina.

Le evidenze relative ad un miglioramento della qualità di vita sono risultate subottimali.

Sono state inoltre condotte analisi per sottogruppo ed una di metaregressione univariata per valutare la presenza di fattori legati ai trial (pazienti, intervento e disegno) che potrebbero aver influenzato il rischio di mortalità da tutte le cause, peggioramento dell'ipertensione e stroke. Quando sono stati confrontati 2 tipi di disegno (placebo-controllato versus comparator attivo), il confronto del trattamento non ha influenzato il rischio di mortalità o di stroke; lo stadio della nefropatia (dialisi versus predialisi) non è stato un fattore discriminante sugli outcome, suggerendo che i risultati di questa metanalisi possano essere generalizzati ad ogni stadio della CKD.

In merito al rischio di peggioramento dell'ipertensione, è stata osservata un'importante eterogeneità tra i trial, approfondita mediante metaregressione. Nel ricercare le possibili spiegazioni di questa eterogeneità, è stato riscontrato un rischio più basso con i livelli più alti di emoglobina negli RCT di durata maggiore, su campioni più ampi ed in quelli in cui la valutazione degli outcome era in aperto. Non è stato possibile definire il ruolo della dose di ESA e del livello di emoglobina raggiunto sul rischio degli outcome in quanto non uniformemente riportati nei RCT.

I risultati di questa metanalisi indicano che, in base alle evidenze disponibili, non è chiaro il razionale secondo cui la *National Kidney Foundation* raccomanda di raggiungere un livello di emoglobina di 110-120 g/l nei pazienti anemici con CKD. Infatti, non sono state riscontrate evidenze che livelli più alti di emoglobina nella CKD si associno ad un beneficio.

In pazienti con malattia renale cronica, la terapia con ESA che si prefigge un target più alto di emoglobina, rispetto a concentrazioni inferiori, aumenta il rischio di stroke, ipertensione, trombosi dell'accesso vascolare e probabilmente anche il rischio di mortalità, eventi cardiovascolari gravi e malattia renale allo stadio finale.

Le evidenze accumulate nel corso degli anni dovrebbero essere incluse nelle linee guida ed applicate alla pratica clinica.

Questa revisione presenta comunque dei limiti: 1) l'evidenza che la terapia con ESA migliori la qualità di vita si basa ampiamente su report selettivi di outcome ed è in genere di bassa qualità; 2) i dati disponibili non permettono di identificare i meccanismi attraverso cui la terapia con ESA possa essere pericolosa; 3) le informazioni riportate nei trial non sono sufficienti per permettere un'analisi degli effetti indipendenti della dose di ESA sugli outcome.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea inoltre le criticità che continuano a persistere nella gestione dell'anemia nei pazienti con CKD, quali la definizione di livelli di emoglobina per cui possa derivare un beneficio dalla terapia con ESA, l'individuazione di un sottogruppo di pazienti che possa trarre vantaggio da concentrazioni più elevate di emoglobina, la possibilità di ridurre il rischio ricorrendo a terapie alternative, l'individuazione di una terapia con ESA a basse dosi sicura e le indicazioni su come trattare le persone resistenti ad ESA.

**Conflitto di interesse:** lo studio non è stato finanziato. Alcuni autori hanno ricevuto grant da ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** agenti stimolanti l'eritropoiesi, malattia renale cronica, metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Palmer SC et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.

Weiner DE, Miskulin DC. Anemia management in chronic kidney disease: bursting the hemoglobin bubble. *Ann Intern Med* 2010; 153: 53-55.

### Profilassi prolungata del tromboembolismo venoso in pazienti con malattia acuta di pertinenza medica con mobilità recentemente ridotta

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

Il trattamento prolungato con eparina a basso peso molecolare ha dimostrato di prevenire il tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici ad alto rischio.

Una profilassi prolungata (4 settimane) riduce l'incidenza di TEV in pazienti chirurgici ad alto rischio, rispetto ad un regime standard (1 settimana), ma non è stata effettuata una valutazione di efficacia e sicurezza di una profilassi prolungata in pazienti con malattia acuta di pertinenza medica. È stato ipotizzato che una profilassi prolungata con enoxaparina possa produrre un beneficio simile a quello osservato in pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca anche in pazienti affetti da patologia acuta ad alto rischio di TEV.

Il presente studio è un RCT internazionale, multicentrico, a gruppi paralleli, in doppio cieco condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza del prolungamento del trattamento con enoxaparina in confronto a placebo, oltre i 6-14 giorni, regime di trattamento clinicamente dimostrato per la profilassi di TEV.

Sono stati arruolati pazienti con malattie acute (es. insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria o infezioni) provenienti da 370 ospedali in 20 Paesi (tra cui l'Italia) nel periodo compreso tra febbraio 2002 e marzo 2006.

I pazienti sono risultati idonei per l'arruolamento se rientravano nei seguenti criteri: età  $\geq 40$  anni, aspettativa di vita di almeno 6 mesi, con recente riduzione della mobilità per un periodo massimo di 3 giorni e con attesa di mobilità ridotta per almeno 3 giorni dall'arruolamento.

La mobilità ridotta è stata definita come immobilizzazione continua a letto o in poltrona senza (livello 1 di immobilità) e con (livello 2 di immobilità) autonomia per l'accesso ai servizi igienici.

I pazienti arruolati hanno ricevuto enoxaparina in aperto per via sottocutanea, 40 mg/die per 10±4 giorni. I pazienti che hanno completato con successo la profilassi in aperto sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 in doppio cieco per ricevere enoxaparina per via sottocutanea, 40 mg/die o placebo per altri 28±4 giorni.

L'endpoint di efficacia primaria è stato lo sviluppo di TEV, definito come la combinazione di trombosi venosa profonda prossimale sintomatica o asintomatica, embolia polmonare sintomatica o embolia polmonare fatale, durante il periodo di trattamento in doppio cieco (28±4 giorni dopo la randomizzazione).

Gli endpoint secondari sono stati l'incidenza di TEV in 3 mesi (90±10 giorni) e la mortalità ad un mese (28±4 giorni), a 3 mesi (90±10 giorni) ed a 6 mesi (180±10 giorni).

L'endpoint di sicurezza primario è stato l'incidenza di complicanze emorragiche maggiori durante e fino a 48 h dopo il periodo di trattamento in doppio cieco.

Gli endpoint di sicurezza secondari sono stati l'incidenza di complicanze emorragiche maggiori e minori, gli eventi avversi gravi e lo sviluppo di trombocitopenia.

Le emorragie sono state considerate maggiori se: clinicamente evidenti e correlate al decesso; associate ad una riduzione dei livelli di emoglobina di almeno 30 g/l o ad una trasfusione di almeno 2 unità di globuli rossi o di sangue intero; causate da intervento chirurgico o da sanguinamento retroperitoneale, intracranico o intraoculare.

Le emorragie minori sono state considerate quelle clinicamente evidenti e che non rispettavano i criteri di un'emorragia maggiore. Esse comprendevano epistassi della durata >5 minuti o che richiedeva un intervento, ecchimosi o ematoma >5 cm, ematuria non associata a trauma da catetere urinario, emorragia sottocongiuntivale o gastrointestinale o ematoma della ferita.

La conta piastrinica è stata ottenuta alla fine di entrambe le fasi di trattamento in aperto e in doppio cieco. Gli eventi avversi sono stati definiti come patologie di nuova insorgenza, peggioramento di malattie preesistenti, effetti del farmaco in studio o una combinazione di questi.

Un *data safety monitoring board* (DSMB) indipendente ha condotto analisi ad interim degli obiettivi di efficacia e sicurezza al raggiungimento del 25%, 50% e 75% del target di arruolamento (4044 pazienti). L'ultima analisi di efficacia ad interim rilevava un'incidenza più bassa di TEV rispetto a quella attesa, con differenza non statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento (37 di 1.526 [2,4%] nel gruppo enoxaparina versus 50 di 1.530 (3,3%) nel gruppo placebo;  $p=0,16$ ) dopo rottura del cieco, con una possibilità di trovare una differenza significativa nell'analisi conclusiva pari all'8,67%. L'analisi di sicurezza ad interim osservava anche un aumento statisticamente significativo di emorragia maggiore associato con il gruppo di trattamento (13 di 2.020 [0,64%] nel gruppo enoxaparina versus 6 di 2.040 [0,29%] nel gruppo placebo;  $p=0,05$ ) dopo rottura del cieco. Sulla base di queste valutazioni, il DSMB ha raccomandato che lo studio nel disegno originale fosse interrotto. Poiché tuttavia il tasso degli eventi nei pazienti con immobilità di livello 1 era coerente con le ipotesi iniziali, il DSMB ha suggerito di continuare lo studio in questo sottogruppo di pazienti.

Un'analisi multivariata ha inoltre verificato che pazienti con immobilità di livello 2, età  $\geq 75$  anni, storia di TEV o neoplasia (attiva o pregressa) avevano un livello di rischio di TEV e un tasso di eventi coerente con il disegno iniziale dello studio. Pertanto il protocollo è stato emendato per restringere l'arruolamento a pazienti con immobilità di livello 2 che presentassero uno o più di questi fattori di rischio. Tutti gli endpoint sono stati quindi valutati in 3 popolazioni di studio: pre-emendamento, post-emendamento e totale.

Dei 7.500 pazienti inizialmente arruolati, 7.415 hanno ricevuto il trattamento in aperto con enoxaparina (durata media 8 giorni). Su 6.085 pazienti che hanno portato a termine la terapia in aperto, 5.963 hanno ricevuto almeno 1 dose di trattamento (durata media di trattamento 27 giorni



per enoxaparina versus 28 giorni per il gruppo placebo). Questi pazienti sono stati inclusi nell'analisi di sicurezza. La durata media di trattamento è risultata simile nei pazienti arruolati prima e dopo il cambiamento (27 versus 28 giorni); 968 pazienti hanno abbandonato lo studio o hanno avuto una risonanza non valutabile, pertanto sono stati inclusi nell'analisi di efficacia 4.995 pazienti (enoxaparina, n=2.975; placebo, n=2.988).

Enoxaparina somministrata per un periodo prolungato ha ridotto l'incidenza di TEV rispetto a placebo (2,5% versus 4,0%; [absolute risk difference-[ARD] -1,53% [IC 95% da -2,54% a - 0,52%] a 28±4 giorni. Il beneficio si è mantenuto a 90 giorni. La mortalità cumulativa per tutte le cause non differiva significativamente nei due gruppi a 30, 90 o 180 giorni.

Il numero di eventi emorragici maggiori a 30 giorni è risultato significativamente più elevato nel gruppo di trattamento prolungato con enoxaparina rispetto a placebo (25 eventi [0,8%] versus 10 eventi [0,3%]; ARD: 0,51% [0,12-0,89%]), utilizzando come limite per la definizione dell'evento una riduzione di 20 g/l nei livelli di emoglobina. La percentuale di eventi avversi gravi che ha portato a decesso è stata di 1,3% (39 su 2.975 pazienti) nel gruppo di trattamento prolungato con enoxaparina e 1,5% (45 su 2.988 pazienti) nel gruppo placebo (differenza non significativa). Le analisi dei sottogruppi permettono inoltre di verificare che il beneficio (endpoint di efficacia) del trattamento prolungato con enoxaparina è ristretto a pazienti di sesso femminile, pazienti con età >75 anni e pazienti con livello di immobilità 1.

Tra i limiti dello studio gli autori sottolineano che le stime di efficacia e sicurezza per l'intera popolazione arruolata sono difficili da interpretare a causa del cambiamento dei criteri di inclusione durante lo studio. Inoltre, sebbene questi risultati suggeriscano un rapporto rischio/beneficio favorevole, la scelta della profilassi dovrebbe dipendere dalle caratteristiche e dalle preferenze di ogni paziente.

Il trattamento prolungato con enoxaparina riduce la frequenza di TEV, più di quanto non aumenti gli eventi emorragici, in pazienti affetti da patologia acuta di pertinenza medica con livello 1 di immobilità, in quelli con età  $\geq 75$  anni e in pazienti di sesso femminile.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Sanofi-Aventis, produttore di enoxaparina. Alcuni autori hanno ricevuto compensi da ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** enoxaparina, tromboembolismo venoso, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Hull RD et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.

### Spironolattone e tossicità renale: uno studio di popolazione longitudinale

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Lo spironolattone è un antagonista dei mineralcorticoidi efficace in pazienti con insufficienza cardiaca, ipertensione resistente, aldosteronismo primario e cirrosi epatica con aldosteronismo secondario.

Uno studio canadese (*Juurlink DN et al. N Engl J Med* 2004;351:543-51) ha mostrato uno spiccato aumento nell'uso di spironolattone in pazienti con insufficienza cardiaca, già in trattamento con ACE-inibitori, a seguito della pubblicazione dei risultati del trial RALES (*Randomised Aldactone Evaluation Study; Pitt B et al. N Engl J Med* 1999;34:709-17), ma ha evidenziato anche un marcato incremento dei ricoveri ospedalieri (e dei conseguenti decessi) associati ad iperkalemia.

Per determinare il profilo di sicurezza delle prescrizioni di spironolattone nell'ambito dello UK National Health Service (NHS), è stato effettuato uno studio osservazionale che ha confrontato le prescrizioni di spironolattone con i ricoveri ospedalieri per iperkalemia ed i risultati di un monitoraggio biochimico in pazienti ambulatoriali.

Questo studio di popolazione longitudinale è stato condotto utilizzando il record linkage database MEMO (Medicines Monitoring Unit) che comprende una popolazione geograficamente compatta e raccoglie informazione relative a circa 400.000 pazienti del NHS scozzese (di cui il 97% di razza bianca), come prescrizioni farmaceutiche, dati di dimissione dall'ospedale e altri dati riconducibili ad ogni paziente mediante un codice identificativo unico.

Sono state raccolte informazioni relative ai residenti nella regione Tayside ed inseriti nell'elenco degli assistiti dei medici di medicina generale nel periodo gennaio 1994-dicembre 2007. Sono stati inclusi nello studio i pazienti trattati con spironolattone tra gennaio 1994 e dicembre 2001.

Le principali misure di esito sono state: tasso di prescrizione di spironolattone, ricoveri per iperkalemia, iperkalemia ( $>6$  mmol/l) ed alterazioni della funzionalità renale (creatinina serica  $>220$   $\mu\text{mol/l}$ ) che non hanno portato al ricovero.

È stato effettuato un confronto tra i dati di prescrizione di spironolattone e i dati relativi alle misurazioni di creatinina e potassio serico prima e dopo la pubblicazione online dei risultati dello studio RALES.

In seguito è stata effettuata un'ulteriore analisi (2005-2007) per determinare la persistenza dei trend evidenziati. Per ragioni tecniche, i dati tra il 2002 e il 2004 risultano incompleti.

Le prescrizioni e il numero di pazienti trattati con spironolattone sono aumentati in modo significativo dopo la pubblicazione dei risultati dello studio RALES (settembre 1999): 1080 pazienti con 2847 prescrizioni nella prima metà del 1999, 2067 pazienti con 6582 prescrizioni nella seconda metà del 2001 e 2564 pazienti con 8619 prescrizioni nella prima metà del 2007.

Nel periodo 1994-2001, la percentuale di pazienti in trattamento con spironolattone a basse dosi ( $\leq 25$  mg/die), a dosi medie ( $\leq 26-50$  mg/die) e ad alte dosi ( $>50$  mg/die) è stata pari a 50.8%, 24.9% e 24.3% per i pazienti con insufficienza cardiaca ( $n=1235$ ); 6.5%, 15.9% e 77.6% per i pazienti con cirrosi epatica ( $n=340$ ) e 33.9%, 32.8% e 33.3% per i pazienti con ipertensione ( $n=5883$ ).

Nei pazienti trattati con spironolattone, il monitoraggio dei valori di creatinina e di potassio serici è aumentato parallelamente nel Tayside dopo la pubblicazione del RALES (passando, rispettivamente, da 5345 e 5246 nella prima metà del 1999 a 10753 e 10534 nella seconda metà del 2001); tale incremento è risultato statisticamente significativo ( $p<0.01$ ), sia prima che dopo luglio 1999. Questo aumento è stato osservato nei pazienti indipendentemente dalla presenza di insufficienza cardiaca ed è proseguito anche negli anni recenti (17844 e 17649 nel 2007).

Nel periodo di studio sono stati registrati pochi ricoveri per iperkaliemia: 3 casi nei primi 4 mesi del 1995, 2 casi negli ultimi mesi del 2001 e 3 nel 2007; non è stato rilevato alcun trend significativo nell'incremento dell'iperkaliemia (trend test,  $p=0.12$ ) per tutto il periodo di studio. È stato invece rilevato un trend significativo nella misurazione di creatininemia  $>220$   $\mu\text{mol/l}$  ( $p<0.01$ ) durante l'intero periodo di studio, ma tale trend non rispecchia l'incremento nell'uso di spironolattone.

In pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca e in trattamento con ACE-inibitori, l'uso di spironolattone è risultato in aumento dopo la pubblicazione dei risultati del RALES (19.8 per 100 pazienti nella prima metà del 1999; 70.1 per 100 pazienti nella seconda metà del 2001 [ $p<0.01$ ] e 61.3 nel 2007). Tuttavia, il tasso di iperkalemia non è risultato in aumento nel corso del follow-up (9.9 per 100 pazienti all'inizio del 1999; 6.9 per 100 pazienti nell'ultima parte del 2001 [ $p<0.01$ ] e 2.9 nel 2007).

Tra il 1995 e il 2001, 578 pazienti hanno sviluppato iperkalemia correlata all'uso di spironolattone, ma non è stata segnalata alcuna differenza significativa per sesso o tasso di iperkalemia nei tre gruppi di pazienti considerati (affetti da insufficienza cardiaca, cirrosi epatica o ipertensione). I pazienti cirrotici sono risultati più giovani, di livello sociale inferiore e trattati con dosi maggiori di spironolattone rispetto ai pazienti affetti da insufficienza cardiaca o ipertensione.

La percentuale di pazienti con alti livelli di creatinina ( $>220 \mu\text{mol/l}$ ) prima della data di registrazione dell'iperkalemia è stata del 76% (n=130) nel gruppo di pazienti con insufficienza cardiaca, del 71% (n=32) nel gruppo con cirrosi epatica e del 53% (n=192) nel gruppo con ipertensione ( $p<0.01$ ), indicando che la disfunzione renale è un potenziale fattore di rischio e un avviso di iperkalemia, quando associata all'uso di spironolattone. Durante il periodo di follow-up, 451 pazienti (78%) hanno interrotto la terapia con spironolattone e 33 (5.7%) hanno ridotto la dose.

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) i risultati ottenuti sono circoscritti solo ad una regione del NHS, anche se è presumibile che le altre regioni abbiano sistemi di monitoraggio simili; 2) l'uso di due diversi sistemi (ICD9 e ICD10) per i ricoveri ospedalieri causati da insufficienza cardiaca ed epatopatia potrebbe aver causato errori di classificazione; 3) la natura osservazionale dello studio; non è stato possibile aggiustare i risultati per tutti i fattori di rischio e quindi non si può escludere la presenza di fattori confondenti residui.

Nonostante il marcato aumento nell'uso di spironolattone dopo la pubblicazione dello studio RALES, non è stato registrato alcun aumento del rischio di iperkalemia e di tossicità renale in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, ipertensione o insufficienza epatica. La prescrizione di spironolattone sembra essere sicura nel setting del National Health Service, probabilmente a causa di un attento monitoraggio degli elettroliti e della funzionalità renale.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da TENOVUS Scotland. Gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto fondi da diverse ditte farmaceutiche, ma non per la stesura di questo lavoro.

**Parole chiave:** spironolattone, iperkaliemia, studio osservazionale.

#### Riferimento bibliografico

Wei L et al Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ* 2010;340:c1768. doi: 10.1136/bmj.c1768.

### Controllo pressorio e outcome cardiovascolari in pazienti ipertesi con diabete e malattia coronarica

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Le attuali linee guida sul trattamento dell'ipertensione arteriosa raccomandano di mantenere valori pressori inferiori a 130 mmHg per i pazienti affetti da diabete mellito; tuttavia sono carenti i dati riguardanti i pazienti affetti anche da malattia coronarica (*coronary artery disease*, CAD), che nella popolazione ricoprono una percentuale in continua crescita.

Lo studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ha mostrato che nei pazienti con diabete e ipertensione, uno stretto controllo pressorio riduce le complicanze micro- e macrovascolari (*UK Prospective Diabetes Study Group, BMJ* 1998; 317: 703-13; *Adler et al. BMJ* 2000; 321: 412-19).

Nel 2002, l'ADA (*American Diabetes Association*) raccomandava come obiettivo terapeutico per i pazienti diabetici valori di pressione arteriosa  $<130/80$  mmHg (*American Diabetes Association, Diabetes Care* 2002; 25: 213-29; *American Diabetes Association, Diabetes Care* 2002; 25: S85-8),

come confermato anche nella revisione del 2010 (*American Diabetes Association, Diabetes Care 2010; 33: S11-61*).

Nel 2003, il settimo rapporto del Joint National Committee e molte linee guida di società nazionali ed internazionali hanno confermato come obiettivo terapeutico per l'ipertensione arteriosa valori pressori <130/80 mmHg per i pazienti diabetici; con la raccomandazione nel 2007 dell'American Heart Association, di estendere questo obiettivo ai pazienti con CAD, angina (stabile o instabile) e infarto miocardico (STEMI e/o non STEMI).

Il presente lavoro è un'analisi osservazionale secondaria sulla base dello studio INVEST (*International Verapamil SR-Trandolapril Study*), un RCT condotto su 22.576 pazienti ipertesi con CAD in cui era stato confrontato l'effetto sull'endpoint primario di mortalità da tutte le cause, infarto miocardico o stroke non-fatali, di una strategia terapeutica con calcio-antagonisti (verapamil) o beta-bloccanti (atenololo) a cui venivano aggiunti un ACE-inibitore, un diuretico od entrambi.

Obiettivo di quest'analisi è stato quello di valutare l'associazione tra controllo della pressione sistolica ed outcome cardiovascolari avversi in una coorte di pazienti diabetici con CAD durante il periodo di follow-up specificato dal protocollo.

I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi sulla base dei valori medi di pressione sistolica durante il trattamento: stretto controllo (130mmHg), controllo normale (130-139 mmHg) e mancato controllo ( $\geq 140$  mmHg).

Fra i 22.576 pazienti reclutati nello studio INVEST, 6400 erano affetti da diabete mellito; l'età media era di 66 anni, il 54% era di sesso femminile, l'indice di massa corporea medio era pari a 30 kg/m<sup>2</sup>. I pazienti sono stati seguiti per 16.893 anni-paziente; il controllo pressorio era stretto nel 35,2% dei pazienti, normale nel 30,8% e mancato nel 34%.

In accordo ad una precedente analisi (*Bakris GL et al. Hypertension 2004; 44: 637-42*), non è emersa alcuna differenza tra le due strategie di trattamento in termini di riduzione della pressione arteriosa tra i due gruppi. La riduzione media della pressione sistolica a 24 mesi è stata 22,5 mmHg nel gruppo sottoposto a stretto controllo, 17,8 mmHg nel gruppo sottoposto a controllo normale e 12,9 mmHg nel gruppo con mancato controllo.

La metà dei pazienti nel gruppo con stretto controllo era in terapia con  $\geq 3$  farmaci antipertensivi, rispetto ai 2/3 dei pazienti nel gruppo con controllo normale o mancato. Più del 75% dei pazienti nei 3 gruppi assumeva un inibitore del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

L'endpoint primario si è verificato nel 12,7% dei pazienti sottoposti a stretto controllo (HR aggiustato=1,11; IC 95% 0,93-1,32), nel 12,6% del gruppo sottoposto a controllo normale (gruppo di riferimento) e nel 19,8% del gruppo non controllato (HR aggiustato=1,46; 1,25-1,71; p per il trend <0,001).

Non sono state riscontrate differenze significative dell'outcome primario tra i gruppi in base alla strategia terapeutica utilizzata. L'HR era 0,92 (0,73-1,16; p=0,46) per il gruppo sottoposto a stretto controllo; 1,05 (0,82-1,35; p=0,69) per il gruppo sottoposto a controllo normale e 1,14 (0,94-1,38; p=0,18) per il gruppo con mancato controllo.

Gli outcome primari e secondari, compresi infarto miocardico non fatale, stroke non fatale e mortalità da tutte le cause, differivano significativamente tra i 3 gruppi. Per la mortalità da tutte le cause c'è stato un aumento significativo del rischio nel gruppo sottoposto a stretto controllo rispetto al gruppo a controllo normale (log-rank p=0,04). Dopo aggiustamento per le differenze al basale, il rischio è rimasto elevato, anche se non più statisticamente significativo (11,0% per il gruppo a stretto controllo versus 10,2% del gruppo a controllo normale; HR aggiustato 1,20; 0,99- 1,45; p=0,06).

L'analisi del follow-up protratto nella coorte ha evidenziato 841 decessi nei 5 anni immediatamente successivi al termine dello studio INVEST, di cui 244 pazienti del gruppo sottoposto a stretto controllo, 248 del gruppo a controllo normale e 349 del gruppo di pazienti con mancato controllo.

Nel valutare la mortalità da tutte le cause per tutta la durata del follow-up, il rischio non differiva significativamente confrontando i gruppi a stretto e normale controllo (log-rank  $p=0,06$ ), ma dopo aggiustamento il rischio di mortalità da tutte le cause risultava significativamente più elevato nel gruppo sottoposto a stretto controllo (22,8%) rispetto al gruppo a controllo normale (21,8%; HR aggiustato 1,15; 1,01-1,32;  $p=0,04$ ).

Dopo l'esclusione dei 521 pazienti con insufficienza cardiaca al basale, l'HR aggiustato per l'outcome primario era 1,07 (0,89-1,29,  $p=0,48$ ), mentre per la mortalità da tutte le cause era 1,17 (0,95-1,44;  $p=0,15$ ).

Rispetto a pazienti con valori di pressione sistolica di 125-130mmHg, quelli con valori 110-115 mmHg avevano un aumento, anche se non statisticamente significativo, del rischio di mortalità da tutte le cause (HR aggiustato=1,63; 0,97-2,75;  $p=0,06$ ), mentre valori <110 mmHg erano associati ad un aumento significativo del rischio (HR aggiustato 2,18; 1,17-4,09,  $p=0,02$ ).

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) si tratta di uno studio osservazionale e quindi non è possibile escludere la presenza di eventuali fattori di confondimento; 2) i dati non possono essere generalizzati alla popolazione di pazienti diabetici senza CAD.

Dalla analisi post hoc condotta su una coorte di pazienti diabetici e coronaropatici arruolati nello studio INVEST, emerge che uno stretto controllo della pressione arteriosa non si associa ad un outcome cardiovascolare migliore rispetto ad un controllo pressorio normale.

Non essendovi quindi al momento evidenze convincenti che valori di pressione sistolica <130 mmHg siano protettivi per i pazienti diabetici, è importante, secondo gli autori dello studio, enfatizzare l'importanza di un controllo pressorio normale (130-139 mmHg) e dell'intervento su peso corporeo, alimentazione ed altre manifestazioni di morbilità cardiovascolare per ridurre il rischio cardiovascolare a lungo termine.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** ipertensione arteriosa, diabete, studio osservazionale.

#### Riferimento bibliografico

Cooper-DeHoff RM et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010; 304:61-8.

**Effetti della riduzione di omocisteina attraverso l'assunzione di acido folico e vitamina B12 versus placebo su mortalità e maggiori morbilità in sopravvissuti ad infarto miocardico: i risultati dello studio SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine)**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

I livelli ematici di omocisteina sono positivamente associati a malattie cardiovascolari, anche se non è chiaro se tale associazione sia causale.

Per valutare gli effetti della riduzione dei livelli di omocisteina attraverso l'assunzione di acido folico e vitamina B12 su esiti vascolari e non vascolari è stato condotto lo studio SEARCH.

Lo studio, randomizzato e controllato in doppio cieco, ha interessato pazienti sopravvissuti ad infarto del miocardio in cura presso strutture ospedaliere del Regno Unito, tra il 1998 e il 2008.

Sono stati inclusi uomini e donne (età 18-80 anni) con una storia di infarto miocardico, senza una chiara indicazione alla terapia con acido folico, colesterolemia  $\geq 135$  mg/dl (se già in trattamento con una statina) o 174 mg/dl (se non trattati con statine).

I criteri di esclusione consistevano in: malattie croniche epatiche, renali e muscolari; anamnesi positiva per qualsiasi tipo di cancro (eccetto cancro della cute non melanotico); assunzione di farmaci potenzialmente interagenti.

Dopo una fase di run-in, i soggetti sono stati randomizzati a ricevere una compressa al giorno contenente 2 mg di acido folico + 1 mg di vitamina B12 o placebo. I pazienti sono stati inoltre trattati con simvastatina alla dose di 20 o 80 mg/die.

Visite di controllo e prelievi ematici sono stati eseguiti a 2, 4, 8 e 12 mesi e, successivamente, ogni 6 mesi fino alla visita finale (ottobre 2007-giugno 2008).

Per valutare gli effetti del trattamento sui livelli ematici di vitamina ed omocisteina, sono stati effettuati dei controlli ematici su un campione di circa 1000 persone ogni anno.

Gli outcome primari erano: primo evento vascolare maggiore, definito come evento coronarico maggiore (morte coronarica, infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica), stroke fatale o non fatale o rivascolarizzazione non coronarica.

Su 19.190 soggetti reclutati nella fase di run-in, sono stati randomizzati al trattamento 12.064 pazienti (10.012 uomini e 2.052 donne; età media di 64,2 anni) con una storia di infarto miocardico. Rispetto al placebo, l'assunzione giornaliera di 2 mg di acido folico + 1 mg di vitamina B12 ha ridotto i livelli ematici di omocisteina in media (ES) di 4,0 (0,3)  $\mu\text{mol/l}$  a 12 mesi e di 3,3 (0,2)  $\mu\text{mol/l}$  a 84 mesi, con una differenza media pesata di 3,8 (0,1)  $\mu\text{mol/l}$ . I livelli di folato sono aumentati di 16,2 (0,5) ng/ml (media pesata) e i livelli di vitamina B12 di 625 (19) pg/ml (non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i gruppi nei livelli di lipidi plasmatici).

Durante i 6,7 anni di follow-up, gli eventi vascolari maggiori si sono verificati in 1.537 dei 6.033 soggetti (25,5%) trattati con acido folico + vitamina B12 versus i 1.493 dei 6.031 soggetti (24,8%) assegnati al placebo (RR 1,04; IC 95% 0,97-1,12,  $p=0,28$ ).

Tra i soggetti con livelli di omocisteinemia al basale bassi, medi ed alti, il trattamento con vitamine ha determinato una riduzione media di omocisteinemia rispettivamente di 2,54 (0,07)  $\mu\text{mol/l}$ , 3,34 (0,07)  $\mu\text{mol/l}$  e 5,58 (0,18)  $\mu\text{mol/l}$ , ma nei pazienti che avevano valori più elevati al basale non è stata riscontrata una riduzione significativa degli eventi vascolari maggiori.

Rispetto al placebo il trattamento con acido folico + vitamina B12 è stato associato ad un trend negativo non significativo per morte da cause coronariche (RR 1,10; 0,96-1,25) e rivascolarizzazione non coronarica (RR 1,18; 0,95-1,46), ma non sono state rilevate differenze evidenti per infarto miocardico non fatale e rivascolarizzazione coronarica. Inoltre, l'assunzione di vitamine non è stata associata ad un significativo effetto su qualsiasi tipo di stroke (vitamine, 269 [4,5%], versus placebo, 265 [4,4%]; RR 1,02; 0,86-1,21), né sono state rilevate differenze significative nello stroke fatale o non fatale considerati separatamente o nel numero di presunti stroke ischemici (vitamine, 243 [4,0%] versus placebo, 245 [4,1%]; RR 0,99; 0,83-1,19).

In merito agli altri outcome vascolari, non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda il numero di pazienti ricoverati per angina stabile o instabile (vitamine, 753 [12,5%] versus placebo, 708 [11,7%]), ricoverati o deceduti per insufficienza cardiaca (vitamine, 260 [4,3%] versus placebo, 248 [4,1%]) o che hanno riferito l'insorgenza di attacchi ischemici transitori (vitamine, 136 [2,3%] versus placebo, 169 [2,8%]) od embolia polmonare non fatale o fatale (vitamine, 52 [0,9%] versus placebo, 60 [1,0%]).

Non sono state rilevate evidenti differenze nel numero di decessi attribuiti a cause vascolari (vitamine, 578 [9,6%] versus placebo, 559 [9,3%]; RR 1,04; 0,92-1,16) o non vascolari (vitamine, 405 [6,7%] versus placebo, 392 [6,5%]; RR 1,04; 0,90-1,19), nell'incidenza di cancro (vitamine, 678 [11,2%] versus placebo, 639 [10,6%]; RR 1,07; 0,96-1,19) o di decessi per causa oncologica (vitamine, 260 [4,3%] versus placebo, 252 [4,2%]; RR 1,03; 0,87-1,23).

Lo studio SEARCH ha dimostrato che, nonostante la riduzione a lungo termine dei livelli di omocisteina nel sangue di 3,8  $\mu\text{mol/l}$  (28%) in 12.064 pazienti ad alto rischio, la supplementazione giornaliera con 2 mg di acido folico +1 mg di vitamina B12 non ha avuto effetti benefici sugli eventi vascolari maggiori sia complessivamente che nei sottogruppi studiati. Non è stato inoltre rilevato alcun effetto significativo su stroke ed eventi coronarici.

I risultati di questo studio sottolineano l'importanza di concentrarsi, per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, su interventi di provato beneficio come trattamenti farmacologici (per esempio, aspirina, statine e terapia antipertensiva) e modifiche dello stile di vita (in particolare, smettere di fumare ed evitare l'eccessivo aumento di peso), invece di abbassare i livelli di omocisteina con integratori vitaminici a base di acido folico.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Merck, con il supporto anche di UK Medical Research Council e British Heart Foundation. I componenti della Clinical Trial Service Unit hanno ricevuto grant da ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** omocisteina, acido folico/vitamina B12, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs Placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors. A randomized trial. JAMA 2010; 303: 2486-94.

#### Eventi avversi associati alla somministrazione di testosterone: lo studio TOM (*Testosterone in Older Men with Mobility Limitations*)

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

L'invecchiamento è associato ad una progressiva diminuzione dei livelli serici di testosterone, cui consegue una riduzione della massa e della forza muscolare. Nonostante la supplementazione con testosterone si sia dimostrata efficace nell'aumentare la massa e la forza muscolare negli uomini anziani sani, sono disponibili poche informazioni circa efficacia e sicurezza della terapia sostitutiva su uomini anziani con disturbi motori.

Per valutare gli effetti di testosterone in soggetti anziani con limitazioni motorie e bassi livelli serici di testosterone è stato disegnato lo studio TOM, un RCT in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su pazienti residenti in comunità.

Il trial è stato interrotto anticipatamente poiché l'applicazione di gel contenente testosterone era associata ad un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari rispetto al placebo.

Sono stati arruolati soggetti di sesso maschile >65 anni, con livelli serici di testosterone totale compresi tra 100 e 350 ng/dl o di testosterone libero <50 pg/ml e con limitazioni motorie, definite come difficoltà a camminare per due isolati o a salire 10 gradini ed uno score di 4-9 con la Short Physical Performance Battery (range 0-12).

I criteri di esclusione comprendevano: ipertensione non controllata, angina instabile, infarto del miocardio nei 3 mesi precedenti l'arruolamento, scompenso cardiaco di grado NYHA III-IV, cancro della prostata o altri tipi di neoplasie in fase attiva, sintomatologia severa a carico del tratto urinario inferiore, grave apnea notturna ostruttiva non trattata, uso di glucocorticoidi o steroidi anabolizzanti, livelli di emoglobina glicata >8,5%, ematocrito >48%, livelli di PSA >4 ng/ml e BMI >40.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 10 g di gel transdermico contenente 100 mg di testosterone o placebo, da applicare una volta al giorno per 6 mesi. Dopo due settimane la dose veniva aumentata a 15 g/die nel gruppo trattato con testosterone se la concentrazione plasmatica di testosterone totale era <500 ng/dl o ridotta a 5g/die se >1000 ng/dl.

L'obiettivo primario di efficacia era valutare l'incremento della forza dei muscoli volontari durante un esercizio di spinta con le gambe.

Obiettivi secondari erano la valutazione di modifiche rispetto al basale di: forza di spinta del torace, tempo necessario a percorrere 50 m a passo veloce, velocità e potenza nel salire le scale e lift and lower test (per la parte superiore del corpo).

Le misurazioni sono state eseguite al basale e alla 24ma settimana (o nel corso dell'ultima visita in caso di interruzione precoce dello studio).

Gli eventi avversi sono stati classificati in accordo con il sistema MedRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Al momento dell'interruzione (31 dicembre 2009), erano stati arruolati 209 pazienti (età media 74 anni), di cui 129 avevano completato il periodo previsto di 6 mesi e 47 erano stati trattati  $\geq 12$  settimane ed erano stati sottoposti ad almeno una valutazione dopo la randomizzazione.

#### Eventi avversi

Al basale, era stata riscontrata tra i partecipanti una maggior prevalenza di ipertensione, diabete, iperlipidemia ed obesità. Durante lo studio, il gruppo trattato con testosterone ha manifestato, rispetto al gruppo randomizzato a placebo, una più alta frequenza di eventi avversi afferenti a 3 categorie MedDRA: disturbi cardiaci, disturbi respiratori, toracici e mediastinici; disordini cutanei e dei tessuti sottocutanei. Nel gruppo trattato con testosterone, 23 soggetti hanno manifestato eventi avversi di tipo cardiovascolare, rispetto a 5 del gruppo placebo; 7 pazienti randomizzati a testosterone ed uno del gruppo placebo hanno manifestato eventi di tipo aterosclerotico.

Il rischio di eventi cardiovascolari si è mantenuto significativamente più elevato nel gruppo trattato con testosterone rispetto a placebo dopo aggiustamento per età, BMI, abitudine al fumo, livelli di colesterolo HDL, presenza/assenza di diabete, iperlipidemia ed ipertensione.

Il rischio relativo di eventi cardiovascolari è rimasto invariato per tutti i 6 mesi di trattamento.

I soggetti con concentrazioni seriche di testosterone più elevate hanno manifestato un rischio maggiore di sviluppare un evento cardiovascolare (hazard ratio 2,4;  $p=0,05$ ). Tali eventi si sono manifestati in 4 dei 14 soggetti con valori di testosterone >1000 ng/dl, in 5 dei 21 con livelli di 500-1000 ng/dl ed in 7 dei 46 con livelli <500 ng/dl.

Tra i trattati con testosterone, ad un paziente è stato riscontrato un valore di ematocrito >54% e ad un altro è stata fatta diagnosi di cancro della prostata. Un paziente del gruppo placebo è stato sottoposto a resezione prostatica transuretrale.

#### Efficacia

Rispetto al gruppo placebo, i pazienti trattati con testosterone hanno avuto un miglioramento significativo della forza di spinta delle gambe e del torace e della potenza nel salire le scale portando un peso; non sono state invece riscontrate differenze nel camminare a passo veloce e nel salire le scale senza carico.



Nello studio TOM, il trattamento con un gel a base di testosterone ha determinato, in uomini anziani con bassi livelli di testosterone e limitazione della motilità, una maggiore frequenza di eventi avversi, in particolare di tipo cardiovascolare, respiratorio e dermatologico. La divergenza negli eventi avversi cardiovascolari tra i 2 gruppi si è mantenuta per i 6 mesi di intervento e non si è ridotta nei successivi 3 mesi di osservazione.

L'interpretazione di questi risultati deve tener conto di alcuni limiti dello studio:

1. gli eventi cardiovascolari non rientravano tra gli obiettivi primari e secondari programmati e, pertanto, non sono stati validati attraverso un metodo di valutazione univoco;
2. il campione dello studio era di piccole dimensioni ed il numero degli eventi avversi non era elevato;
3. i partecipanti allo studio presentavano caratteristiche cliniche differenti da quelle di molte altre popolazioni in cui la terapia con testosterone è stata somministrata nell'ambito di un contesto clinico o come parte di un trial.

#### **Conflitto di interesse**

Lo studio è stato finanziato da National Institutes on Aging; ulteriori finanziamenti sono stati ottenuti da Boston Claude D. Pepper Older Americans Independence Center, Boston University Clinical and Translational Science Institut e Veterans Affairs Boston Healthcare System.

Il gel contenente testosterone o placebo è stato fornito dall'Auxilium Pharmaceuticals.

Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi per rimborso spese e grant da alcune ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** testosterone, eventi avversi, RCT.

#### **Riferimento bibliografico**

Basaria S et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med. 2010;363:109-22.

---

### **- Dispositivi medici in evidenza -**

---

#### **Efficacia delle pompe per l'infusione di insulina dotate di sensori di glucosio nel diabete di tipo 1: lo studio STAR (Sensor-Augmented Pump Therapy for A1c Reduction) 3**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Le pompe per l'infusione di insulina e i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio rappresentano tecnologie progettate per assistere i pazienti con diabete di tipo 1 nel raggiungimento sicuro degli obiettivi glicemici. È stato dimostrato che negli adulti, rispetto alle iniezioni giornaliere, l'uso di queste pompe, in particolare quelle dotate di sensori, riduce i livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) senza aumentare il rischio di ipoglicemia.

Nello studio STAR3, un trial controllato randomizzato non mascherato, è stato valutato l'uso di pompe dotate di sensori e la terapia iniettiva in 30 centri negli Stati Uniti e in Canada per 1 anno.

Sono stati considerati eleggibili i pazienti con diabete di tipo 1 di età compresa tra 7 e 70 anni, che avevano ricevuto nei 3 mesi precedenti una terapia iniettiva con insulina a lunga durata d'azione, con livelli di HbA1c compresi tra 7,4% e 9,5% e in cura da uno dei ricercatori che hanno preso parte allo studio o un medico di riferimento per almeno 6 mesi. I pazienti dovevano avere accesso ad un computer e avere una storia di monitoraggio della glicemia per  $\geq 4$  volte/die in media nei precedenti 30 giorni.

Sono stati esclusi coloro che nei precedenti 3 anni avevano utilizzato le pompe per l'infusione di insulina, quelli con una storia di >2 eventi ipoglicemici severi nell'anno precedente all'arruolamento, quelli sottoposti a terapia antidiabetica non insulinica nei precedenti 3 mesi e le donne in stato di gravidanza o che avevano intenzione di programmare una gravidanza.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una terapia con pompe dotate di sensori (MiniMed Paradigm REAL-Time System, Medtronic, con infusione di insulina aspart, NovoLog o NovoRapid, Novo Nordisk) oppure un regime a base di più iniezioni giornaliere (sia a base di insulina glargine, Lantus, Sanofi-Aventis, sia di insulina aspart).

I pazienti sono stati stratificati per età (adulti 19-70 anni; bambini 7-18 anni).

I valori di glicemia sono stati raccolti per periodi di 1 settimana al basale, a 6 mesi e ad 1 anno in entrambi i gruppi. Tutti i pazienti sono stati visitati a 3, 6, 9 e 12 mesi dalla randomizzazione.

Alle visite di follow-up, sono stati analizzati i dati relativi alla glicemia, è stata aggiustata la terapia, è stata misurata l'HbA1c e sono stati raccolti i dati sugli eventi avversi.

L'outcome primario era rappresentato dalle variazioni dell'emoglobina glicosilata ad 1 anno rispetto al basale, mentre l'outcome secondario era l'incidenza di ipoglicemia.

Da gennaio 2007 a dicembre 2008, sono stati randomizzati 495 pazienti; in 10 casi si sono persi i dati di follow-up relativi ai livelli di emoglobina glicosilata. Dei restanti 485 pazienti, 4 (1%) sono stati persi al follow-up, 32 (7%) hanno interrotto lo studio e 6 (1%) non hanno fornito i risultati ad 1 anno. Nell'analisi primaria sono stati inclusi 443 pazienti.

#### Outcome primari e secondari

Ad 1 anno, il livello medio di emoglobina glicosilata al basale (8,3% nei due gruppi in studio) si è ridotto a 7,5% nel gruppo che utilizzava la pompa (riduzione assoluta  $0,8 \pm 0,8$  punti percentuali) rispetto ad 8,1% nel gruppo con terapia iniettiva ( $0,2 \pm 0,9$ ), per una differenza tra i due gruppi di -0,6 punti percentuali (IC 95% da -0,7 a 0,4;  $p < 0,001$ ). Tra gli adulti, la riduzione assoluta tra il livello medio di HbA1c era di  $1 \pm 0,7$  punti percentuali nel gruppo che utilizzava la pompa e di  $0,4 \pm 0,8$  nel gruppo con terapia iniettiva (differenza tra i due gruppi -0,6; da -0,8 a 0,4;  $p < 0,001$ ). Nei bambini, la riduzione assoluta era di  $0,4 \pm 0,9$  nel gruppo che utilizzava la pompa mentre si è verificato un aumento di  $0,2 \pm 1$  nel gruppo con terapia iniettiva (differenza tra i due gruppi -0,5; da -0,8 a -0,2;  $p < 0,001$ ).

Anche l'analisi post hoc mostrava risultati simili. Un aumento della frequenza d'uso del sensore è stato associato ad una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c ad 1 anno ( $p = 0,003$  con aggiustamento per il livello basale di HbA1c).

Nel gruppo che ha utilizzato la pompa, la percentuale di pazienti che ha raggiunto un valore di HbA1c  $\leq 7\%$  era pari al 27% (67/244) vs 10% (23/241) nel gruppo con terapia iniettiva ( $p < 0,001$ ), di cui erano 57 adulti su 166 (34%) nel gruppo con la pompa vs 19 su 163 (12%) nel gruppo con terapia iniettiva ( $p < 0,001$ ) e 10 bambini su 78 (13%) vs 4 su 78 (5%) rispettivamente ( $p = 0,15$ ).

In un'analisi post hoc che ha utilizzato i livelli target di HbA1c raccomandati dall'American Diabetes Association nei bambini di 6-12 anni ( $< 8\%$ ) e negli adolescenti di 13-19 anni ( $< 7,5\%$ ), ad 1 anno il livello è stato raggiunto in 35 bambini e adolescenti su 80 (44%) nel gruppo con la pompa e in 16 su 80 (20%) nel gruppo con terapia iniettiva ( $p = 0,005$ ).

Tra gli adulti il peso è aumentato di 2,4 kg nel gruppo con la pompa e di 1,8 kg nel gruppo con terapia iniettiva ( $p = 0,19$ ).

#### Eventi avversi

L'incidenza di ipoglicemia severa e di ketoacidosi diabetica è risultata simile nei due gruppi in studio e nelle due fasce di età. Ad 1 anno, l'area sotto la curva calcolata con il monitoraggio continuo della glicemia è risultata simile nei due gruppi per i pazienti con ipoglicemia, mentre per i pazienti con iperglicemia è risultata inferiore in misura statisticamente significativa nel gruppo che utilizzava la pompa. Ad 1 anno, 5 pazienti su 100 (5%) con un livello di HbA1c  $\leq 7\%$  hanno

manifestato una severa ipoglicemia, rispetto a 33 su 395 (8%) con un livello di HbA1c >7% (p=0,12). Non si sono verificati eventi ipoglicemici di grado severo tra i bambini con livelli di HbA1c ≤7% ad 1 anno.

Nel gruppo con la pompa si sono verificati 2 ricoveri per cellulite correlata ad infezione nella sede di inserimento e 1 caso di morte per arresto cardiaco improvviso in un paziente nel gruppo con terapia iniettiva con una storia di patologie cardiovascolari.

Nello studio, un numero maggiore di pazienti che hanno utilizzato la pompa per infusione di insulina ha raggiunto il valore target prespecificato di HbA1c ≤7% senza aumentare l'incidenza di eventi ipoglicemici.

I risultati dello studio suggeriscono che gli effetti del sistema combinato sono superiori rispetto a quelli attesi dai componenti singolarmente.

Tuttavia lo studio presenta alcuni limiti. Lo studio non era mascherato, a causa del tipo di dispositivi medici utilizzati. Non è stato studiato l'effetto della sola pompa per infusione di insulina vs la pompa dotata di sensore. Inoltre, non è possibile generalizzare i risultati in quanto è stato utilizzato come criterio di inclusione un range ben definito per l'HbA1c (7,4-9,5%).

Infine, per ragioni tecniche, durante le prime 5 settimane dello studio, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto una terapia iniettiva, i pazienti che utilizzavano le pompe avevano più contatti con i membri dello staff. In seguito, i contatti erano identici per i due gruppi.

Nei pazienti con diabete di tipo 1 con controllo glicemico subottimale, rispetto alle terapia iniettiva, l'uso di pompe per l'infusione di insulina dotate di sensore è risultato associato ad un miglioramento significativo dei livelli di emoglobina glicosilata.

Nell'editoriale di accompagnamento si pone il dubbio se i benefici derivino più dalla pompa per l'infusione dell'insulina o dal monitoraggio continuo della glicemia, in quanto i pazienti con una frequenza relativamente bassa di utilizzo del sensore mostravano un miglioramento statisticamente significativo dei livelli di emoglobina glicosilata.

Nella gestione del diabete è fondamentale trovare un equilibrio tra diversi fattori che incidono sulla glicemia, la dose di insulina, l'alimentazione e l'esercizio fisico. Il continuo monitoraggio della glicemia può essere da un lato un beneficio per i pazienti con frequenti episodi di ipoglicemia, dall'altro può rappresentare un fardello che invece di fornire benefici aggiunge problematiche. Anche indossare un dispositivo meccanico rappresenta un deterrente.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Medtronic, Novo Nordisk, LifeScan, Bayer Healthcare, Becton Dickinson.

**Parole chiave:** pompe per infusione di insulina con sensori di glucosio, diabete di tipo 1, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Bergental RM et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 311-20.

Wolpert HA. Continuous glucose monitoring - Coming of age. N Engl J Med 2010; 363: 383-4.

**Studio clinico randomizzato di stent a eluizione di paclitaxel rispetto a quelli ad eluizione di sirolimus per il trattamento di ristenosi coronarica da stent con sirolimus: ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) Study**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La terapia con stent a eluizione di farmaco (*drug-eluting stents*, DES) è senza dubbio la migliore per la ristenosi delle arterie coronariche. Il maggior utilizzo di questi dispositivi nella pratica clinica ha evidenziato negli Stati Uniti un aumento significativo di pazienti con ristenosi da DES, stimato essere pari a duecentomila casi/anno. Nel caso di ristenosi da DES non esiste ancora una strategia ottimale di cura, ma è riconosciuta la superiorità del riutilizzo di DES rispetto all'angioplastica coronarica con palloncino o alla brachiterapia vascolare. Al momento però non è noto se l'impiego di DES a eluizione dello stesso farmaco (homo-DES) è preferibile all'utilizzo di DES a eluizione di un'altra classe di farmaci (etero-DES). La prima generazione di DES a rilascio di sirolimus (SES) è risultata superiore a quelli a rilascio di paclitaxel (PES) nel caso di alto rischio di ristenosi ricorrente. D'altra parte è preferibile l'uso di PES in quei pazienti con ristenosi da SES, con sospetta iporesponsività a sirolimus.

Scopo dello studio è stata l'analisi di esito clinico ed angiografico dell'impiego di SES (Cypher, Cordis, Miami Lakes, Florida) rispetto a PES (Taxus, Boston Scientific, Natick, Massachusetts) in pazienti arruolati nello studio clinico ISAR-DESIRE 2.

In questo studio comparativo in aperto, randomizzato e controllato sono stati valutati, tra l'Ottobre 2007 ed il Gennaio 2009, 499 pazienti (età media 66.5 anni) con evidente ristenosi in-SES in due centri, il Deutsches Herzzentrum e la Medizinische Klinik 1, Klinikum Rechts der Isar, entrambi appartenenti alla Technische Universität (Monaco, Germania).

I criteri di inclusione sono stati: età >18 anni; sintomatologia ischemica o presenza di ischemia miocardica (inducibile o spontanea); ristenosi  $\geq 50\%$  in segmenti di vasi nativi trattati inizialmente con SES, sia del tipo Cypher Stent (Cordis) che ISAR (Yukon, Translumina, Hechingen, Germania).

I criteri di esclusione sono stati: lesione target localizzata nel ramo principale di sinistra; infarto miocardico nelle ultime 48 ore; shock cardiogenico; presenza di tumore o altre comorbidità con aspettativa di vita <12 mesi; riconosciuta allergia ai farmaci in studio (sirolimus o paclitaxel); gravidanza (presente, sospetta o pianificata).

Dopo pretrattamento con clopidogrel 600 mg, i soggetti sono stati randomizzati a ricevere il dispositivo SES o PES.

L'endpoint primario è stato il grado di perdita tardiva luminale valutato con analisi in-stent dopo 6-8 mesi con angiografia mentre sono stati definiti endpoint secondari: ristenosi angiografica binaria (diametro stenosi >50%) dopo 6-8 mesi, rivascularizzazione della lesione target, morte o infarto miocardico, evidente trombosi da stent a 12 mesi.

Un totale di 450 (90,9%) pazienti con ristenosi sono stati arruolati e sottoposti ad impianto con SES (N=225) o con PES (N=225). I due gruppi sono risultati paragonabili dal punto di vista clinico. Diabete mellito o sindrome coronarica acuta sono state evidenziate, rispettivamente, nel 36% (N=162) e nel 18,4% (N=83) dei soggetti. Sono state trattate 243 lesioni con SES e 240 lesioni con PES ( $p=0,61$ ). Non sono state evidenziate differenze significative in termini di efficacia contro la ristenosi nei due gruppi misurata come perdita tardiva (SES vs PES =  $0,40 \pm 0,65$  mm vs  $0,38 \pm 0,58$  mm;  $p=0,85$ ), ristenosi binaria (19,0% vs 20,6%;  $p=0,69$ ) o intervento di rivascularizzazione della lesione target a 12 mesi (16,6% vs 14,6%;  $p=0,52$ ). Inoltre, è risultato paragonabile fra i due gruppi (SES vs PES) l'esito clinico misurato come tasso di morte o infarto miocardico (6,1% vs 5,8%;  $p=0,86$ ) o trombosi da stent (0,4% vs 0,4%;  $p<0,99$ ), avvenuto in entrambi i casi dopo 30 giorni.

In conclusione, pur essendo questo studio limitato dall'impiego di endpoint angiografici e dalla bassa numerosità di pazienti arruolati per individuare differenze significative in eventi rari quali la trombosi da stent, i risultati hanno dimostrato che in caso di ristenosi da SES: i) l'impianto di un secondo DES è una pratica clinica sicura; ii) il riutilizzo di SES o l'impiego di PES determina un'efficacia paragonabile contro la ristenosi; iii) una minor riduzione dell'inibizione della formazione neointimale dopo ripetuto impianto di SES è probabilmente dovuta ad insorgenza di farmaco-resistenza soggettiva.

**Conflitto di interesse:** gli autori Mehilli J e Kastrati A dichiarano di aver ricevuto sovvenzioni per seminari di aggiornamento, rispettivamente, dall'azienda Cordis e dalle aziende Cordis e Medtronic.

**Parole chiave:** stent medicati, sirolimus/paclitaxel, ristenosi coronarica.

#### Riferimento bibliografico

Mehilli J et al. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2710-6.

#### Impatto di un protocollo standardizzato e di cateteri impregnati di antibiotico sull'incidenza di infezioni da ventricolostomia in pazienti cerebrovascolari

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Il posizionamento di una ventricolostomia nell'idrocefalo acuto è comune nei pazienti cerebrovascolari a causa dell'alterata dinamica del fluido cerebrospinale dalla subaracnoide e dall'emorragia intraventricolare. Come tutte le procedure invasive e gli impianti, la ventricolostomia implica un rischio di complicazioni per infezioni che può comportare una significativa morbilità ed aumentare la durata dell'ospedalizzazione. Numerose tecniche, medicazioni e protocolli sono stati usati per ridurre le infezioni associate alla ventricolostomia e le attese morbilità e mortalità.

Lo studio, prospettico osservazionale, condotto presso il *Department of Neurosurgery* del *Jefferson Medical College* (Philadelphia, Pennsylvania), ha avuto lo scopo di valutare l'impatto di 2 separati interventi sull'incidenza delle infezioni da ventricolostomia.

Tra il 2003 ed il 2008 sono state documentate 1961 ventricolostomie. Un'infezione associata a ventricolostomia è stata definita come due culture di fluido cerebrospinale dal catetere per ventricolostomia positive e un concomitante aumento della conta di globuli bianchi nel fluido cerebrospinale. Lo studio ha previsto diversi periodi: (1) o *preprotocol*, in cui una coorte prospettica osservazionale è stata utilizzata per stabilire la frequenza di infezioni (2003); (2) è stato sviluppato un protocollo basato sulle evidenze per il posizionamento e il mantenimento del catetere per ventricolostomia che prevede l'eliminazione del traffico di sala durante l'inserzione del catetere, l'introduzione di rasoio elettrico per rimuovere i capelli, l'adozione di procedure di pulizia chirurgica e barriere di protezione totali, la disinfezione della cute con iodio-povidone al 10%, la chiusura dell'incisione con una sutura monofilamento ed una fasciatura bio-occlusiva (inizio del 2004); (3) è stato introdotto l'uso del catetere per vascolostomia impregnato di antibiotico *Codman Bactiseal ventricular catheter* (catetere A – Codman; clindamicina 0,15% e rifampina 0,54%), interrotto nel primo quarto del 2005 a causa dell'inaccettabile incidenza di occlusione; (4) sono state ripristinate le condizioni del periodo 2 reintroducendo l'uso di un catetere silastico non impregnato di antibiotico (2005); (5) è stato introdotto il catetere *VentriClear* (catetere B – Cook Medical; minociclina e rifampina; dal 2005 al 2008).

Al basale, periodo 1, è stata registrata una frequenza di infezioni del 6,7% (22 infezioni/327 procedure); gli specifici organismi sono stati: 14 *Staphylococcus* coagulasi-negativi, 3 *Staphylococcus aureus*, 2 *Enterococcus*, 4 specie di *Enterobacter*, 1 *E. Coli*, 2 culture con organismi multipli. L'introduzione del protocollo non ha portato una differenza statisticamente significativa dell'incidenza di infezioni (8,2%; 23/281), con una simile distribuzione degli organismi: 87% di colture positive allo *Staphylococcus*. L'adozione del catetere A ha ridotto le infezioni all'1,0% (2/195;  $p=0,0005$ ), incidenza che è nuovamente aumentata nel periodo 4 raggiungendo livelli del 7,6% (12/157). Nel periodo 5, l'adozione del catetere B ha portato ad una riduzione dell'incidenza di infezioni allo 0,9% (9/1001;  $p=0,0001$  rispetto al basale) con un *trend* di riduzione per le infezioni non-*Staphylococcus*.

In conclusione, l'uso di cateteri impregnati di antibiotico per il drenaggio ventricolare esterno nei pazienti cerebrovascolari risulta in una riduzione sostanziale e sostenuta delle infezioni da ventricolostomia. In confronto, la sola standardizzazione del protocollo per il posizionamento ed il mantenimento della ventricolostomia non risulta in una significativa riduzione dell'incidenza di infezioni. Questi risultati suggeriscono che i cateteri per ventricolostomia non vengono contaminati al momento dell'inserzione, ma diventano infetti come risultato della colonizzazione lungo il tratto del catetere per ventricolostomia.

**Conflitto di interesse:** non dichiarato.

**Parole chiave:** cateteri impregnati di antibiotico, ventricolostomia, dispositivi medici.

#### Riferimento bibliografico

Harrop JS et al. Impact of a standardized protocol and antibiotic-impregnated catheters on ventriculostomy infection rates in cerebrovascular patients. *Neurosurgery* 2010; 67: 187-91.

## 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 Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina)
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.