



**Newsletter numero 66 del 01.10.2010**

**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

- **Bifosfonati orali e rischio di cancro esofageo, gastrico e colorettales: uno studio caso-controllo su una coorte di pazienti ambulatoriali britannici**
- **Gli inibitori di pompa protonica sono associati ad un aumento del rischio cardiovascolare indipendente dall'uso di clopidogrel: uno studio di coorte danese**
- **Vitamine del gruppo B in pazienti con recente attacco ischemico transitorio o stroke: i risultati dello studio VITATOPS (*VITamins TO Prevent Stroke*)**
- **La sicurezza del tiotropio: le conclusioni della FDA**
- **Implementazione ed esiti della trombolisi con alteplasi 3-4,5 ore dopo uno stroke acuto: un'analisi aggiornata dello studio SITS-ISTR (*Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry*)**
- **Cancro al polmone in donne in post-menopausa trattate con soli estrogeni: i risultati dello studio WHI (*Women's Health Initiative*)**
- **Chemioterapia adiuvante con fluorouracile in associazione ad acido folinico versus gemcitabina in seguito a resezione di cancro pancreatico: i risultati dello studio ESPAC-3 (*European Study Group for Pancreatic Cancer*)**
- **Trastuzumab più chemioterapia versus chemioterapia da sola nel trattamento del cancro gastrico o della giunzione gastro-esofagea, HER2-positivo in fase avanzata: i risultati dello studio ToGA (*Trastuzumab for Gastric Cancer*)**
- **Dispositivi medici in evidenza –**
  - ***Outcome* a lungo termine dopo impianto di stent medicati versus stent metallici in pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST. Tre anni di follow-up del trial randomizzato DEDICATION (*Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction*)**
  - **Fattori di rischio per infezioni del torrente circolatorio associate a cateteri in una unità di terapia intensiva cardiologica pediatrica**
  - **Approvvigionamento di tecnologie medicali in Europa: un confronto delle pratiche e politiche in atto**

**Bifosfonati orali e rischio di cancro esofageo, gastrico e coloretale: uno studio caso-controllo su una coorte di pazienti ambulatoriali britannici**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Alcuni eventi avversi gastrointestinali, quali nausea, dispepsia, dolore addominale, esofagite erosiva ed ulcere esofagee, sono comuni nei pazienti che assumono bifosfonati orali per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi. Recentemente alcuni case-report hanno suggerito un possibile aumento del rischio di cancro esofageo con l'uso di questi farmaci (*Wysowski DK. N Engl J Med 2009; 360:89-90*).

L'obiettivo di questa analisi è stato quello di esaminare la relazione tra le prescrizioni di bifosfonati orali raccolte in maniera prospettica e le incidenze di cancro ad esofago, stomaco e colon-retto, utilizzando il database inglese della medicina generale *General Practice Research Database* (GPRD).

Il GPRD è un archivio computerizzato contenente i dati clinici relativi a circa sei milioni di persone residenti in Inghilterra e registrate dai medici di medicina generale del sistema sanitario nazionale. I dati inseriti dai medici nel GPRD per ciascun paziente comprendono, oltre alle caratteristiche basali demografiche e dello stile di vita, tutte le prescrizioni e le visite effettuate, i risultati degli esami di laboratorio, le diagnosi ricevute, i ricoveri ospedalieri ed i decessi.

Sono stati definiti "casi" i pazienti di età  $\geq 40$  anni, con diagnosi incidente di cancro invasivo dell'esofago, dello stomaco o del colon-retto registrata tra il 1995 ed il 2005, e con un periodo minimo di follow-up di 12 mesi antecedente alla data di diagnosi all'interno del GPRD.

Per ogni caso, sono stati selezionati 5 controlli incrociati per età, sesso e tempo di osservazione nel database. I pazienti sono stati considerati esposti ai bifosfonati se avevano ricevuto nel periodo di osservazione almeno una prescrizione di uno qualsiasi dei bifosfonati orali indicati per l'osteoporosi, escludendo i casi di impiego nel morbo di Paget o nelle metastasi ossee. I risultati sono stati aggiustati per svariati fattori di confondimento, quali fumo, assunzione di alcool, indice di massa corporea, diagnosi di osteoporosi od osteopenia, diagnosi di frattura (a qualsiasi sito), diagnosi di patologie del tratto gastrointestinale superiore, prescrizione di farmaci acido-soppressori, FANS o corticosteroidi.

Lo studio caso-controllo nested ha incluso 2.954 uomini e donne con cancro esofageo, 2.018 con cancro allo stomaco, 10.641 con cancro coloretale ed un totale di 77.750 controlli.

Il periodo di osservazione medio, uguale per casi e controlli, è stato di 7,5 anni. Al momento della diagnosi, i casi avevano un'età media di 72 anni, ed il 43% (n=6.744) di essi era rappresentato da donne. Circa il 3% della popolazione in studio (415 casi e 2.170 controlli) aveva ricevuto almeno una prescrizione di un bifosfonato per os.

L'incidenza di cancro esofageo risultava aumentata nei pazienti che avevano ricevuto una o più prescrizioni di bifosfonati orali rispetto a coloro che non li avevano mai assunti (RR 1,30; IC 95% 1,02-1,66; P=0,02). Non è stata invece riscontrata nessuna correlazione tra uso di bifosfonati per os e cancro dello stomaco (0,87; 0,64-1,19) o del colon-retto (0,87; 0,77-1,00).

Il rischio di cancro esofageo era significativamente più elevato nei pazienti che avevano ricevuto  $\geq 10$  prescrizioni di bifosfonati (1,93; 1,37-2,70) rispetto a quelli che ne avevano avute di meno (0,93; 0,66-1,31). Considerando la durata della terapia verso la non prescrizione, si è osservato un rischio di cancro esofageo maggiore per coloro che avevano assunto i farmaci per oltre 3 anni (media: 4,6 anni) (2,24; 1,47-3,43).

Il rischio di cancro esofageo non variava in maniera significativa dopo aggiustamento per età, sesso, fumo, assunzione di alcool o indice di massa corporea, né sulla base del tipo di bifosfonato

prescritto, della diagnosi pregressa di fratture, osteoporosi o patologia gastrointestinale superiore oppure della prescrizione di farmaci acido-soppressori, FANS o corticosteroidi.

L'analisi ha evidenziato che i pazienti che avevano ricevuto  $\geq 10$  prescrizioni di bifosfonati orali o che avevano continuato la terapia per oltre 5 anni, mostravano un aumento del rischio di cancro all'esofago, ma non allo stomaco o al colon-retto, rispetto alle persone con nessuna prescrizione di bifosfonati.

Sulla base delle incidenze di cancro esofageo rilevate in Europa e Nord-America nel 2007, si stima che il rischio di tale patologia potrebbe raddoppiare con l'impiego a lungo termine di bifosfonati, passando dal valore attuale, calcolato per i pazienti di 60-79 anni di età non utilizzatori dei farmaci, corrispondente ad 1 caso per 1000 ogni 5 anni, a 2 casi per 1000 ogni 5 anni negli utilizzatori di bifosfonati orali.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea che l'evidenza a supporto della correlazione tra uso di bifosfonati ed insorgenza di cancro esofageo non è ancora conclusiva.

Contrariamente ai risultati presentati in questa analisi, uno studio epidemiologico di recente pubblicazione (*Cardwell CR et al. JAMA 2010; 304: 657-63; vedi SIF-Farmaci in Evidenza n. 64 del 1-09-2010*), eseguito anch'esso sul database GPRD, non aveva evidenziato un sostanziale aumento del rischio di cancro esofageo in seguito all'uso di bifosfonati orali rispetto ad una coorte di riferimento di non esposti.

Le differenze nei risultati dei 2 studi potrebbero essere imputabili alla diversa durata dei periodi di follow-up (4,5 anni nello studio negativo; 7,7 anni in quello positivo). La presente analisi possiede inoltre, rispetto all'altro studio, un campione adeguato, il gruppo controllo e l'aggiustamento per covariate. In entrambi le analisi, comunque, le diagnosi non sono state validate né sono riportate informazioni sull'aderenza al trattamento.

In ogni caso, anche in presenza di un possibile rischio di cancro esofageo da bifosfonati orali, l'incidenza nella popolazione della patologia rimarrebbe relativamente bassa. I medici dovrebbero porre comunque particolare cautela nella prescrizione dei bifosfonati orali, soprattutto nel caso di pregresse patologie dell'apparato digerente ed informare i pazienti sulle opportune precauzioni d'impiego (assunzione del farmaco con un bicchiere colmo d'acqua almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o farmaco della giornata, evitando la posizione supina per lo stesso periodo di tempo). I medici dovrebbero, inoltre, prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nel caso di comparsa di disturbi digestivi, alla gola o al torace e difficoltà di deglutizione.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** bifosfonati, cancro esofageo, studio caso-controllo nested.

#### Riferimenti Bibliografici

Green J et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ*. 2010;341:c4444.

Wysowski DK. Oral bisphosphonates and oesophageal cancer. *BMJ*. 2010;341:c4506.

**Gli inibitori di pompa protonica sono associati ad un aumento del rischio cardiovascolare indipendente dall'uso di clopidogrel: uno studio di coorte danese**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

La FDA e l'EMA hanno recentemente scoraggiato l'uso concomitante degli inibitori di pompa protonica (*Proton Pump Inhibitors*, PPI) e di clopidogrel, se non nei casi necessari, enfatizzando nello stesso tempo la necessità di acquisire ulteriori evidenze.

In questo studio è stato confrontato il rischio di esiti avversi di tipo cardiovascolare correlati alla somministrazione di PPI e di clopidogrel rispetto all'impiego di PPI da soli in un'ampia coorte di pazienti non selezionati, ospedalizzati per un primo infarto del miocardio.

La popolazione inclusa proveniva dal National Patient Registry danese dal quale sono stati identificati tutti i pazienti consecutivi >30 anni di età, ospedalizzati per infarto acuto del miocardio tra il 2000 e il 2006. Per assicurare omogeneità al campione, sono stati esclusi i soggetti con precedente infarto del miocardio e per i quali non si disponeva di tutti i dati.

Sono state estratte tutte le prescrizioni di farmaci effettuate fino ai 90 giorni dalla dimissione ospedaliera così come tutte quelle di PPI e di antagonisti-H<sub>2</sub> entro 1 anno.

Inoltre, sono state ottenute informazioni sull'esposizione a farmaci per ciascun giorno di follow-up, inclusi la data di dispensazione, il tipo, la quantità, la dose ed i giorni di erogazione dei medicinali.

L'outcome primario dello studio era di tipo composito e comprendeva re-ospedalizzazione per infarto del miocardio, stroke o mortalità cardiovascolare.

Gli outcome secondari includevano mortalità da tutte le cause, mortalità cardiovascolare, re-ospedalizzazione per infarto del miocardio, stroke o sanguinamento gastrointestinale.

Il follow-up è stato di 1 anno dalla dimissione.

Su un totale di 56.406 pazienti inclusi nello studio, il 43,8% (n=24.704) ha ricevuto una prescrizione di clopidogrel entro 30 giorni dalla dimissione. Di questi, il 27,3% (n=6.753) ha avuto almeno una prescrizione di PPI entro 1 anno dalla dimissione. L'impiego di PPI era sovrapponibile nelle 2 coorti (PPI+clopidogrel versus PPI da soli) ed era indipendente dall'uso di clopidogrel.

Ad un anno dall'inizio dell'osservazione, il clopidogrel è stato associato ad una bassa incidenza di eventi rispetto a tassi più elevati rilevati con i PPI. L'incidenza più alta di eventi è stata registrata tra i pazienti che ricevevano un PPI, ma non clopidogrel.

I risultati elaborati secondo il modello di regressione di Cox, basati sui pazienti che hanno ricevuto clopidogrel entro 30 giorni dalla dimissione ospedaliera, hanno dimostrato un aumento del rischio dell'end point primario (mortalità cardiovascolare, re-ospedalizzazione per infarto del miocardio o stroke) tra i soggetti trattati sia con clopidogrel che con un PPI (HR 1,29; IC 95% 1,17-1,42; p<0,001) rispetto a quelli che non avevano assunto un PPI.

Tra i pazienti non trattati con clopidogrel, la terapia con PPI è stata associata ad un incremento del rischio sovrapponibile (HR 1,29; 1,21-1,37; p<0,001).

Per gli outcome secondari i risultati erano simili.

L'HR relativo all'effetto di interazione tra PPI e clopidogrel per l'analisi dell'outcome primario è stato di 0,98 (0,88-1,10; p=0,72).

Utilizzando il propensity score generato da un modello di regressione logistica, sono stati incrociati i dati di 6.556 pazienti che hanno ricevuto sia clopidogrel che PPI con lo stesso numero di soggetti trattati con clopidogrel, ma non con un PPI. Sono stati incrociati anche i dati di 8.437 soggetti che non hanno ricevuto clopidogrel, ma che erano trattati con un PPI insieme con quelli dello stesso numero di pazienti che non assumevano né clopidogrel né PPI.

Relativamente all'impiego di un PPI in associazione a clopidogrel, utilizzando come riferimento il non trattamento con PPI, l'HR per la mortalità cardiovascolare, lo stroke o la re-ospedalizzazione

per infarto del miocardio era di 1,35 (1,22-1,50;  $p < 0,001$ ) mentre, per l'impiego di un PPI senza il clopidogrel, l'HR era di 1,43 (1,34-1,53;  $p < 0,001$ ). Le analisi di rischio relative agli outcome secondari hanno sortito gli stessi effetti.

#### Analisi per sottogruppi sui singoli PPI

Dei 15.642 soggetti che avevano ricevuto almeno una prescrizione di PPI, il 34% assumeva esomeprazolo, il 30% pantoprazolo, il 17,9% lansoprazolo, il 17,4% omeprazolo e lo 0,01% rabeprazolo. Le stime di rischio non hanno evidenziato alcuna differenza tra i diversi principi attivi, indipendentemente dall'impiego di clopidogrel.

#### Analisi aggiuntive

La riduzione del rischio di sanguinamento gastrointestinale in pazienti che ricevevano clopidogrel ed un PPI, rispetto a quella osservata nei soggetti non in terapia con clopidogrel, è stata di 0,82 (0,63-1,07;  $p = 0,140$ ).

La terapia con un PPI non ha determinato alcun effetto nel gruppo che non ha ricevuto clopidogrel (riduzione del rischio 0,99; 0,80-1,22;  $p = 0,89$ ).

I PPI sembrano essere associati ad un aumento del rischio di esiti avversi cardiovascolari, rilevato dopo la dimissione ospedaliera, indipendentemente dall'uso di clopidogrel per l'infarto del miocardio.

La co-somministrazione di PPI e di clopidogrel, rispetto ai PPI da soli, invece, non è stata associata ad un incremento del rischio di sviluppare eventi avversi cardiovascolari.

I punti di forza dello studio consistono essenzialmente nell'aver incluso un'ampia popolazione, non selezionata, rappresentativa di pazienti reali con pregresso infarto del miocardio.

Tra i limiti, gli autori evidenziano la mancata attenzione ad eventuali polimorfismi genetici correlabili alla resistenza al clopidogrel all'interno della coorte esaminata, e l'assenza di informazioni sulle indicazioni terapeutiche per le quali erano stati prescritti i PPI.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea come, nonostante le evidenze alla base delle interazioni tra clopidogrel e PPI siano ancora controverse, come dimostrato da diversi altri studi, tali incertezze non siano state ancora adeguatamente considerate dalle note di allerta pubblicate dalle Autorità regolatorie.

Al fine di fornire ai clinici degli strumenti decisionali più validi, potrebbero essere di aiuto delle revisioni sistematiche di tutte le evidenze disponibili. Non viene invece ritenuta opportuna la conduzione di metanalisi di studi molto diversi tra loro relativamente al livello di qualità scientifica.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal Danish Medical Research Council e dalla Danish Heart Foundation.

**Parole chiave:** clopidogrel/PPI, rischio cardiovascolare, studio di coorte.

#### **Riferimenti bibliografici**

Charlot M et al. Proton- pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use. A nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153: 378-86.

de Aquino Lima JP, Brophy JM. Conflicting evidence: what's a clinician to do? *Ann Intern Med* 2010; 153: 413-86.

**Vitamine del gruppo B in pazienti con recente attacco ischemico transitorio o stroke: i risultati dello studio VITATOPS (VITamins TO Prevent Stroke)**

A cura del Dott.ssa Paola D'Incau

Studi epidemiologici trasversali e osservazionali suggeriscono come un aumento delle concentrazioni plasmatiche di omocisteina totale rappresenti un comune fattore di rischio per gli eventi vascolari maggiori. Inoltre, studi randomizzati indicano che l'omocisteina totale può essere ridotta con un trattamento supplementare di vitamine del gruppo B: l'acido folico (0,5-5,0 mg/die) riduce l'omocisteina totale del 25% (IC 95% 23-28%) e la vitamina B12 (media 0,50 mg/die) del 7% (3-10%) (*Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. BMJ 1998; 316: 894-8*).

Tuttavia non è noto se la riduzione di omocisteina totale prevenga gli eventi vascolari maggiori in pazienti con precedenti per stroke o attacco ischemico transitorio (TIA).

Lo studio VITATOPS è stato condotto per valutare se l'aggiunta giornaliera di integratori di vitamine del gruppo B alla terapia medica usuale possa ridurre l'incidenza combinata di stroke non fatale, infarto miocardico non fatale e morte attribuibile a cause vascolari in pazienti con recente stroke o TIA al cervello o agli occhi.

VITATOPS è un trial randomizzato in doppio cieco, placebo-controllato, condotto in 123 centri in 20 Paesi, tra cui l'Italia.

Sono stati inclusi i pazienti che avevano avuto uno stroke (ischemico od emorragico) o un TIA (all'occhio o al cervello) nei 7 mesi precedenti.

Sono stati esclusi i pazienti che stavano assumendo acido folico, vitamina B6, vitamina B12 o un antagonista del folato (es. metotressato); donne gravide o in età fertile e pazienti con un'aspettativa di vita limitata.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere vitamine del gruppo B (2 mg di acido folico, 25 mg di vitamina B6 e 0,5 mg di vitamina B12) o placebo.

L'outcome primario composito era costituito da: stroke non-fatale, infarto miocardico non fatale o mortalità da cause vascolari.

Outcome secondari erano: stroke (fatale o non fatale), infarto miocardico (fatale o non fatale), mortalità da cause vascolari, mortalità da tutte le cause, procedure di rivascularizzazione, un composito di stroke non fatale, infarto miocardico non fatale, mortalità da cause vascolari; procedure di rivascularizzazione della circolazione coronarica, cerebrale o periferica.

Tra il 19 novembre 1998 e il 31 dicembre 2008, 8.164 pazienti sono stati randomizzati a ricevere vitamine del gruppo B (n=4.089) o placebo (n=4.075). Le caratteristiche demografiche ed al basale erano simili tra i gruppi. Il 42% dei pazienti era di razza caucasica, il 24% era dell'est o del sud-est asiatico ed il 24% del sud asiatico.

La diagnosi era stata di stroke ischemico nel 71% dei pazienti, TIA nel 17% ed emorragia intracerebrale nel 9%. Il 76% dei pazienti era autosufficiente al momento della randomizzazione.

I pazienti sono stati seguiti fino al 30 giugno 2009, con 14.182 anni-persona di follow-up nel gruppo trattato con le vitamine e 13.997 anni-persona nel gruppo placebo. La durata mediana del follow-up è stata di 3,4 anni (IQR 2,0 -5,5).

Sono stati persi al follow-up 702 (9%) pazienti, soprattutto in 3 centri. Hanno interrotto lo studio il 27% dei pazienti assegnati a placebo ed il 28% di quelli assegnati all'integrazione vitaminica.

L'end point primario composito si è verificato in 616 (15%) dei pazienti che assumevano le vitamine del gruppo B e in 678 (17%) dei pazienti randomizzati a placebo (RR 0,91; IC 95% 0,82-1,00; p=0,05; riduzione del rischio assoluto 1,56%, da -0,01 a 3,16).

Rispetto al placebo, il trattamento con le vitamine del gruppo B non è stato associato ad una riduzione significativa del RR per stroke non fatale o fatale ( $p=0,25$ ), infarto miocardico non-fatale o fatale ( $p=0,86$ ) o mortalità da tutte le cause ( $p=0,49$ ), ma è stato associato ad una riduzione significativa della mortalità da cause vascolari ( $p=0,04$ ).

Tra i 1.164 pazienti sottoposti ad un esame del sangue a digiuno al termine del follow-up, la concentrazione media di omocisteina totale era di 10,5  $\mu\text{mol/L}$  nel gruppo trattato con vitamine B e 14,3  $\mu\text{mol/L}$  nel gruppo placebo (differenza 3,8  $\mu\text{mol/L}$ ; 3,1-4,4;  $p < 0,0001$ ).

Nei 925 pazienti sottoposti ad esami del sangue sia al basale che al follow-up, l'omocisteina totale è diminuita in media di 1,09  $\mu\text{mol/l}$  ed in 198 pazienti si è verificato l'end point primario.

Un deficit di vitamina B12 è stato rilevato durante il follow-up in 6 pazienti del gruppo placebo versus nessuno del gruppo trattato ( $p=0,02$ ). La neuropatia periferica probabilmente causata dalla tossicità da vitamina B6 è stata diagnosticata in 5 pazienti assegnati al trattamento (0,1%) rispetto ai 9 del placebo (0,2%,  $p=0,30$ ). Non sono stati rilevati eventi avversi inaspettati gravi e non gravi e non vi erano differenze significative negli effetti indesiderati tra i 2 gruppi.

Nel trial VITATOPS il trattamento quotidiano con la combinazione di acido folico, vitamina B6 e vitamina B12, in pazienti con un recente stroke o TIA, è risultato sicuro, ma non significativamente più efficace del placebo nel ridurre l'incidenza di eventi vascolari maggiori.

I limiti principali del trial vanno ricondotti all'incompleta aderenza al trattamento e persistenza al follow-up. Inoltre, la durata mediana di aderenza al trattamento (2,8 anni) e la durata mediana del follow-up (3,4 anni), potrebbero non essere sufficienti ad identificare od escludere qualsiasi effetto a lungo termine delle vitamine del gruppo B.

In un commento allo studio, si sottolinea come non siano state fornite prove sufficientemente robuste per sostenere una strategia di integrazione con vitamine del gruppo B per la prevenzione secondaria dopo TIA o stroke minore. Tuttavia, rimane la possibilità di promuovere ulteriori trial su trattamenti per la riduzione dell'omocisteina che diano effetti più consistenti e duraturi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Australia National Health and Medical Research Council, UK Medical Research Council, Singapore Biomedical Research Council, Singapore National Medical Research Council, Australia National Heart Foundation, Royal Perth Hospital Medical Research Foundation ed Health Department of Western Australia.

Alcuni autori hanno ricevuto grant da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** vitamine del gruppo B, attacco ischemico transitorio, stroke, RCT.

#### Riferimento bibliografico

VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9:855-65.

Sandercock P. Vitamin B supplements for prevention of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9:842-3.

#### La sicurezza del tiotropio: le conclusioni della FDA

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una delle principali cause di morte nel mondo, e il tasso di mortalità ad essa correlato è in continuo aumento. A tutt'oggi non si dispone di una terapia farmacologica in grado di alterare il progressivo declino della funzione polmonare caratteristica di questa malattia.

Nel 2004, la FDA ha approvato l'uso del tiotropio somministrato con il dispositivo Handihaler, il primo broncodilatatore anticolinergico *long-acting* per il trattamento della BPCO. I trial presentati a supporto della richiesta di autorizzazione di tiotropio hanno mostrato un effetto di broncodilatazione sostenuta per un periodo di 24 ore, mentre studi più recenti hanno dimostrato che il trattamento con tiotropio Handihaler riduce le riacutizzazioni di BPCO.

Sono tuttavia stati sollevati dubbi riguardo la sicurezza del tiotropio: in particolare, fonti diverse hanno identificato come possibili effetti avversi stroke, eventi cardiovascolari e morte.

L'aumento del rischio di stroke è stato segnalato per la prima volta alla FDA nel Novembre 2007 dalla Boehringer Ingelheim, ditta produttrice del tiotropio. I dati, raccolti da 29 trial controllati con placebo (n=13.544), hanno dimostrato un aumento del tasso di stroke (RR=1,37; 0,73-15,6) che ha portato la FDA a diramare un avviso nel marzo 2008, mentre continuava ad indagare in merito a questi risultati.

Nel settembre 2008, è stata pubblicata una metanalisi di 17 RCT sulla valutazione del rischio cardiovascolare associato ad anticolinergici inalatori (Singh S et al. JAMA 2008; 300: 1439-50), in cui è stato riportato un rischio relativo per eventi cardiovascolari di 1,60 (IC 95% 1,22-2,10) per gli anticolinergici inalatori (associazione ipratropio e tiotropio Handihaler) rispetto ad un'associazione di placebo e controlli attivi. Gli autori della metanalisi hanno concluso che l'uso di anticolinergici per via inalatoria era associato a un significativo aumento del rischio di gravi eventi cardiovascolari, tra cui morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico e stroke.

Boehringer Ingelheim ha anche riportato un potenziale aumento del tasso di morte da qualsiasi causa associato ad una formulazione alternativa di tiotropio con dispositivo Respimat (non approvato negli USA): in ciascuno dei 3 trial placebo-controllati, della durata di 1 anno, tiotropio Respimat (5 mcg/die) ha mostrato un aumento della mortalità rispetto a placebo con rischio relativo di 1,7 (IC 95%, 1,1-2,8), che si riduce a 1,4 (0,9-2,0) se si includono nell'analisi i dati dei pazienti che avevano interrotto precocemente la terapia.

In contrasto con questi dati, lo studio UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impact on Function with Tiotropium*) non ha mostrato un aumento del rischio di infarto miocardico, morte per cause cardiovascolari o morte da tutte le cause nel confronto tiotropio Handihaler versus placebo, con rischio relativo rispettivamente di 0,71 (0,51-0,99); 0,73 (0,56-0,95) e 0,85 (0,74-0,98). UPLIFT è un RCT di grandi dimensioni (n=5.992) della durata di 4 anni, i cui risultati sono stati resi disponibili alla fine del 2008.

A causa della discordanza dei risultati tra lo studio UPLIFT e la metanalisi condotta da Singh et al, la FDA ha convocato una riunione del Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee (PADAC) nel novembre 2009, per discutere i dati relativi a rischio cardiovascolare e mortalità, nella quale si è concluso che i dati dell'UPLIFT erano adeguati alla valutazione di stroke ed eventi cardiovascolari. Sono stati inoltre evidenziati alcuni limiti metodologici nella metanalisi condotta da Singh et al che potrebbero spiegare le differenze nei risultati: bias di selezione, mancanza di valutazione del periodo di follow-up, differenza tra i tassi di interruzione (significativamente più elevati tra i pazienti randomizzati a placebo), mancanza di informazioni sugli eventi avversi nei pazienti ritirati da molti trial inclusi nella metanalisi, mancanza di dati patient-level; combinazione nell'analisi principale di trial su anticolinergici a breve e lunga durata d'azione.

Al contrario, il trial UPLIFT aveva un campione di grandi dimensioni, un lungo periodo di follow-up, end point di sicurezza prespecificati, compresi tutti gli eventi avversi, eventi gravi e morte da tutte le cause. I dati sullo stato vitale sono stati raccolti per il 97% dei pazienti trattati fino alla fine del trattamento e per il 75% dei pazienti fino al follow-up dopo la fine del trattamento.

Sebbene il potenziale rischio di morte osservato negli studi di tiotropio Respimat resti inspiegato, i membri del comitato PADAC hanno concluso che i dispositivi sono componenti importanti

nell'azione di farmaci ad azione locale, come ad esempio i broncodilatatori inalatori e differenze tra di essi, unitamente ad altri fattori, possono spiegare la differenza del rischio.

Considerati i dati dello studio UPLIFT, l'assenza di forti elementi che correlano stroke o eventi cardiovascolari con tiotropio e le limitazioni della metanalisi di Singh et al, la FDA ha concluso che i dati attualmente a disposizione non confermano un aumento del rischio di stroke, infarto miocardico o morte associato all'utilizzo di tiotropio HandiHaler.

Ultimamente si assiste alla pubblicazione sempre più frequente di metanalisi, alcune delle quali volte ad identificare potenziali segnali sulla sicurezza. E' tuttavia necessario un utilizzo più oculato di questi strumenti e la valutazione di tutti i dati disponibili da molteplici fonti, con l'obiettivo di trarre delle conclusioni, in materia di safety, che siano trasparenti sia per i medici che per i pazienti.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** tiotropio, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), perspective.

#### Riferimento bibliografico

Michele TM et al. The Safety of Tiotropium - The FDA's Conclusions. *N Engl J Med* 2010;363:1097-9.

#### Implementazione ed esiti della trombolisi con alteplasi 3-4,5 ore dopo uno stroke acuto: un'analisi aggiornata dello studio SITS-ISTR (*Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry*)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Alla luce delle evidenze di due studi pubblicati nel settembre 2008, ECASS III, sperimentale (*European Acute Stroke Study III*) e SITS-ISTR, osservazionale, (*Hacke W et al. N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29; *Wahlgren N et al. Lancet* 2008; 372: 1303-09), le società di cardiologia europea e americana avevano modificato le linee guida dello stroke e dell'attacco ischemico transitorio, raccomandando l'estensione della finestra terapeutica del trattamento trombolitico endovenoso con alteplasi da 3 a 4,5 ore dall'esordio dello stroke.

In seguito, gli stessi autori hanno avanzato l'ipotesi che l'azione intrapresa possa comportare un ritardo nel trattare il paziente con stroke dopo il ricovero in pronto soccorso. Visto che il beneficio del trattamento diminuisce con il tempo, l'ampliamento della finestra temporale comporterebbe un effetto negativo, come confermato dall'esperienza dei due studi precedenti.

Inoltre, il SITS-ISTR aveva riportato un potenziale aumento dell'emorragia cerebrale sintomatica e del tasso di mortalità con il trattamento ritardato (tra le 3 e le 4,5 ore) rispetto a quello precoce (entro le 3 ore) con alteplasi.

L'analisi oggetto di questo lavoro ha valutato: l'implementazione dell'estensione della finestra temporale del trattamento trombolitico con alteplasi dopo settembre 2008, se tale estensione abbia comportato un ritardo tra il momento del ricovero in pronto soccorso e l'inizio del trattamento, la safety del trattamento e l'esito funzionale.

La popolazione in studio era costituita da un'ampia coorte di pazienti con stroke, inseriti nel registro SITS-ISTR (un registro prospettico, online, multinazionale a cui afferiscono dati di pazienti con stroke trattati con alteplasi provenienti da 650 centri in Europa, Asia e Australia) nel periodo dicembre 2002-febbraio 2010 e trattati con alteplasi endovenoso entro 4,5 ore dall'esordio della sintomatologia. I pazienti rispettavano tutti i criteri richiesti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) europeo, eccetto che per il tempo di comparsa dello stroke.

I 23.942 pazienti selezionati durante l'intero periodo di studio sono stati suddivisi in due gruppi in base al mese in cui era stato registrato il trattamento, se antecedente ottobre 2008 (periodo di registrazione: 1° gennaio 2007-30 maggio 2008) o successivo (periodo di registrazione: 1° ottobre 2008-28 febbraio 2010). Quindi, sono stati raggruppati in quartili in base al tempo di somministrazione del farmaco dalla comparsa dello stroke: pazienti trattati con alteplasi entro le 3 ore, prima e dopo Ottobre 2008 e pazienti trattati con alteplasi tra le 3 e le 4,5 ore, prima e dopo ottobre 2008.

Su 16.750 pazienti registrati prima di ottobre 2008, il 94,3% (n=15.789) era stato trattato entro 3 ore dall'esordio dello stroke e il 5,7% (n=961) era stato trattato tra le 3 e le 4,5 ore. Su 7.192 pazienti registrati nel secondo periodo di studio, l'80,3% (n=5.777) era stato trattato entro 3 ore e il 19,7% (n=1.415) tra le 3 e le 4,5 ore dall'esordio dello stroke. La proporzione di pazienti trattati entro 3-4,5 ore nell'ultimo quadrimestre del 2009 (22%) era 3 volte maggiore del primo quadrimestre del 2008 (7%). I due gruppi di pazienti, quello trattato entro 3 ore e quello trattato tra 3-4,5 ore dall'esordio dello stroke, differivano al basale per le seguenti caratteristiche:

- età media (68 anni [IQR 58–74] versus 67 anni [57–74];  $p<0,0007$ ),
- sesso (donne 39,6% versus 42,9%;  $p=0,002$ ),
- tempo mediano tra esordio dello stroke e trattamento [140 min [114-165] versus 205 min [190-229];  $p<0,0001$ ),
- tempo mediano tra il ricovero e il trattamento (65 min [46-88] versus 77 min [50–116];  $p<0,0001$ ),
- punteggio mediano NIHSS (National Institutes of Health stroke scale) (12 [7-17] versus 10 [6-15];  $p<0,0001$ ),
- evidenze diagnostiche di presenza di infarto (19,6% versus 24,5%;  $p<0,0001$ ).

Il tempo mediano tra il ricovero e il trattamento era 65 minuti per entrambi i gruppi di pazienti, quelli registrati prima di ottobre 2008 e quelli registrati dopo ottobre 2008 ( $p=0,94$ ). Nel gruppo registrato dopo ottobre 2008, il tempo mediano tra il ricovero e il trattamento era minore di 2 minuti ( $p=0,70$ ) per i pazienti ricoverati nei primi 30 minuti dall'esordio dello stroke, minore di 4 minuti ( $p=0,006$ ) per quelli ricoverati tra i 30 e i 60 minuti e maggiore di 2 minuti ( $p=0,02$ ) nei pazienti ricoverati dopo 60 minuti.

Il ritardo del trattamento aumentava all'aumentare del tempo tra l'esordio della malattia e il ricovero: in media, il tempo tra il ricovero e il trattamento differiva significativamente tra i due gruppi di 5 minuti per i pazienti ammessi tra 91-120 minuti, 6 per i pazienti ammessi tra 121-150 minuti e 21 per i pazienti ammessi tra 151-180 minuti.

Rispetto ai pazienti trattati entro 3 ore, quelli trattati successivamente hanno mostrato un rischio di emorragia intracerebrale significativamente maggiore quando questa era definita secondo il SIST-MOST (OR 1,44; IC 95% 1,05-1,97;  $p=0,02$ ) e secondo l'ECASS II (OR 1,27; 1,03-1,55;  $p=0,02$ ) ma non secondo il NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) (OR 1,18; 0,99-1,41;  $p=0,06$ ).

Allo stesso modo, la mortalità a 3 mesi era significativamente maggiore nei pazienti trattati dopo le 3 ore che in quelli entro le 3 ore (OR 1,26; 1,07-1,49;  $p=0,005$ ), mentre la possibilità di rimanere funzionalmente indipendenti era minore (OR 0,84; 0,75-0,95;  $p=0,005$ ).

I limiti dell'analisi sono intrinseci alla metodologia dello studio osservazionale: l'uso di un registro sanitario non garantisce la completa assenza di bias di selezione; non è possibile confermare se la valutazione del NIHSS sia stata certificata e sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con dati mancanti.

Dall'ottobre 2008, è stato rapidamente implementato il trattamento trombolitico con alteplasi entro

3-4,5 ore dall'esordio dello stroke, con un simultaneo aumento del numero di pazienti trattati entro le 3 ore.

Non è stato evidenziato un ritardo nell'inizio del trattamento dopo il ricovero in pronto soccorso. Quando il trombolitico è stato somministrato dopo le 3 ore, la *safety* e gli esiti funzionali sono stati meno favorevoli. Tuttavia, una finestra temporale più ampia offre il vantaggio di trattare più pazienti, fermo restando che il paziente con stroke va trattato nel più breve tempo possibile.

Il commento che accompagna questa analisi sottolinea la mancata valutazione di alteplasi in pazienti inclini ad esiti più sfavorevoli, come quelli >80 anni, con uno score NIHSS >25, precedentemente trattati con anticoagulanti, con precedenti per stroke o diabetici. Di conseguenza, il ruolo di alteplasi in questi pazienti continua a non essere caratterizzato.

Al momento, EMA e FDA non hanno approvato alteplasi per via endovenosa nel trattamento dello stroke ischemico acuto nella finestra temporale di 3-4,5 ore.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Boehringer Ingelheim (ditta produttrice di alteplasi), Ferrer, European Union Public Health Executive Authority e Medical Training and Research (ALF) del Stockholm County Council e Karolinska Institutet.

Alcuni autori dello studio hanno ricevuto grant da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** alteplasi, stroke, analisi temporale.

#### Riferimenti bibliografici

Ahmed N et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4,5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010; 9: 866-74.

Kasner SE, Levine SR. A panoramic, practice-based view of intravenous alteplase 3-4,5 h after stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 843-5.

### Cancro al polmone in donne in post-menopausa trattate con soli estrogeni: i risultati dello studio WHI (*Women's Health Initiative*)

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Lo studio WHI ha evidenziato un aumento statisticamente significativo dei decessi per cancro al polmone, ma non dell'incidenza, nel gruppo trattato con terapia ormonale combinata (*Chlebowski RT et al JAMA* 2003; 289: 3243-53; *vedi SIF Farmaci in Evidenza n.46 del 01-11-2009*).

Tuttavia, studi osservazionali volti a valutare l'associazione tra terapia ormonale durante la menopausa e incidenza di cancro al polmone hanno prodotto risultati contrastanti.

L'obiettivo di quest'analisi post-hoc dello studio WHI è stato valutare l'associazione tra assunzione di estrogeni equini coniugati e aumento dell'incidenza e della mortalità per cancro al polmone.

Nello studio, un RCT in doppio cieco, placebo controllato, condotto in 40 centri degli Stati Uniti, sono state arruolate 10.739 donne (50-79 anni), in buono stato di salute, con precedente isterectomia con o senza ooforectomia ed in post-menopausa, definita come precedente ooforectomia bilaterale o assenza di mestruazioni da almeno 1 anno.

Sono state escluse le donne con anamnesi positiva per cancro al seno o qualsiasi altra forma di cancro nei precedenti 10 anni (ad eccezione delle neoplasie cutanee non-melanotiche) o con un'aspettativa di vita <3 anni.

Le pazienti arruolate già in trattamento con terapia ormonale durante la menopausa sono state invitate a interrompere la terapia nei 3 mesi precedenti l'ingresso nello studio.

Tra il 1993 e il 1998, le pazienti sono state randomizzate a ricevere 0,625 mg/die di estrogeni equini coniugati (n=5.310) o placebo (n=5.429).

Il trattamento ormonale è stato interrotto in caso di diagnosi di cancro al seno, eventi tromboembolici venosi, sviluppo di specifiche patologie endometriali, melanomi od uso di terapie ormonali diverse da quello in studio.

Lo studio si è concluso il 29 febbraio 2004 dopo una media di 7,1 anni (DS 1,6). Le analisi effettuate hanno considerato gli eventi fino al 31 marzo 2005, data definita inizialmente come termine del periodo di studio, con un follow-up medio di 7,9 anni (DS 1,8). E' stata condotta un'analisi *intention to treat*.

Gli outcome primari dello studio WHI sono stati: malattie coronariche, cancro invasivo al seno, stroke, embolia polmonare, cancro coloretale, frattura all'anca e mortalità.

Il cancro al polmone non era un outcome definito dello studio, né era prevista per protocollo una diagnostica di imaging al basale e periodicamente.

L'obiettivo principale di questa analisi è stato quello di determinare se l'uso di estrogeni sia stato in grado di influenzare la mortalità per cancro al polmone.

Le caratteristiche cliniche e demografiche al basale sono risultate sovrapponibili in entrambi i gruppi di trattamento, inclusi precedente esposizione a terapie ormonali, età, livello di istruzione, stato di salute auto-valutato, razza ed etnia, abitudine al fumo.

Un maggior numero di donne nel gruppo randomizzato a placebo aveva subito un precedente esame bioptico al seno e una ooforectomia bilaterale.

Dall'analisi è risultato che 61 donne nel gruppo di trattamento con soli estrogeni (incidenza per anno 0,15%) rispetto a 54 del gruppo placebo (incidenza per anno 0,13%; HR 1,17; IC 95% 0,81-1,69; p=0,39) hanno ricevuto una diagnosi di cancro al polmone.

L'incidenza di cancro al polmone non a piccole cellule (51 diagnosi nel gruppo con soli estrogeni rispetto a 48 nel gruppo placebo: 1,10; 0,74-1,64; p=0,62) e quella di cancro al polmone a piccole cellule (9 diagnosi nel gruppo con soli estrogeni rispetto a 6 nel gruppo placebo: 1,57, 0,56-4,41; p=0,39) sono risultate correlate al processo di randomizzazione. I risultati non si sono modificati nella sottoanalisi in cui le donne con precedente storia di cancro sono state escluse dal campione.

Considerando i decessi successivi alla diagnosi di cancro al polmone, la causa del decesso è stata attribuita alla neoplasia nel 56% (34/61) delle pazienti trattate con estrogeni e nel 61% delle pazienti randomizzate a placebo. I decessi per cancro al polmone sono risultati strettamente sovrapponibili tra le donne trattate con estrogeni (34 decessi) e quelle randomizzate a placebo (33 decessi; HR 1,07; 0,66-1,72; p=0,79). Risultati analoghi sono stati osservati per i decessi da qualunque causa successivi alla diagnosi di cancro al polmone.

Sembra esistere una forte influenza della terapia ormonale combinata rispetto ai soli estrogeni sui decessi da cancro al polmone, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa (0,62; 0,34-1,15; p=0,13). Relativamente ai decessi per carcinoma polmonare non a piccole cellule, le differenze tra estro-progestinici ed estrogeni da soli è risultata statisticamente significativa (p=0,03 confrontando HR=1,87, [1,22-2,88] rispetto a HR=0,89 [0,52-1,52]).

Il punto di forza dello studio risiede nel disegno in doppio cieco e nell'ampiezza e nella varietà etnica della popolazione coinvolta. Lo studio presenta però anche alcuni limiti, quali il numero modesto di pazienti affette da cancro al polmone e la mancanza di informazioni relative alla terapia antitumorale; inoltre la possibilità di risultati dovuti al caso non può essere esclusa data la tipologia dell'analisi effettuata.

Dall'analisi post-hoc dello studio WHI, emerge che l'uso di soli estrogeni equini coniugati non sembra essere associato ad aumento dell'incidenza di cancro al polmone o della mortalità; la nullità

dell'effetto è particolarmente evidente per il carcinoma polmonare non a piccole cellule.

È invece necessario approfondire la differenza tra uso dell'associazione estrogeni + progestinico e uso di soli estrogeni sui decessi da cancro al polmone.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal National Heart, Lung and Blood Institute, dal National Institutes of Health e da U.S. Department of Health and Human Services. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** estrogeni, cancro al polmone, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Chlebowski RT et al. Lung Cancer Among Postmenopausal Women Treated With Estrogen Alone in the Women's Health Initiative Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1-9.

### **Chemioterapia adiuvante con fluorouracile in associazione ad acido folinico versus gemcitabina in seguito a resezione di cancro pancreatico: i risultati dello studio ESPAC-3 (European Study Group for Pancreatic Cancer)**

A cura delle Dott.sse Sabrina Montagnani e Stefania Mantarro e del Dott. Marco Tuccori

L'ESPAC-3 è stato condotto per confrontare il beneficio sulla sopravvivenza della terapia adiuvante con fluorouracile in associazione ad acido folinico rispetto a gemcitabina in monoterapia nel cancro pancreatico.

Lo studio ESPAC-3 (RCT di fase 3 randomizzato in aperto) è stato inizialmente approvato come uno studio a 3 gruppi disegnato per confrontare il beneficio sulla sopravvivenza della sola resezione rispetto alla terapia adiuvante con fluorouracile in associazione ad acido folinico o gemcitabina.

In seguito all'analisi dei risultati definitivi dello studio ESPAC-1, che mostravano la superiorità della terapia adiuvante, la randomizzazione del gruppo di controllo (solo resezione) è stata interrotta. Pertanto, lo studio ESPAC-3 (versione 2) è divenuto un RCT a 2 gruppi sulla chemioterapia adiuvante che ha confrontato fluorouracile in associazione ad acido folinico contro gemcitabina in monoterapia.

I pazienti sono risultati idonei allo studio se erano stati sottoposti a resezione completa macroscopica (R0 o R1) per adenocarcinoma duttale del pancreas con conferma istologica, senza alcuna evidenza di ascite maligna, metastasi peritoneale o diffusione al fegato o ad altri organi addominali od extra addominali. I pazienti dovevano aver ottenuto il pieno recupero dall'intervento chirurgico determinato da un punteggio di performance  $\leq 2$  secondo i criteri adottati dalla World Health Organization ed avere un'aspettativa di vita  $> 3$  mesi.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che erano stati trattati in precedenza con chemioterapia neo-adiuvante o altra chemioterapia concomitante e con linfoma pancreatico, tumore residuo macroscopicamente evidente dopo resezione (R2) o con malattia allo stadio IVb secondo la classificazione TNM.

L'acido folinico (20 mg/m<sup>2</sup>) è stato somministrato in bolo intravenoso seguito da fluorouracile (425 mg/m<sup>2</sup>) in bolo, somministrati per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni per 6 cicli (24 settimane) (n=551). Il trattamento con gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>) è stato effettuato per infusione intravenosa per 30 min una volta la settimana per 3 settimane consecutive (in un ciclo di 4 settimane) per 6 cicli (24 settimane) (n=537).

La tossicità è stata valutata utilizzando i National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (versione 2). La qualità di vita è stata valutata somministrando ai pazienti i

questionari European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 (versione 3) e ESPAC-32 al basale, a 3 e 6 mesi e annualmente per 5 anni.

La sopravvivenza globale è stata valutata come misura di esito primario; la tossicità, la sopravvivenza libera da progressione e la qualità di vita sono state usate come misure di esito secondarie. L'analisi finale è stata di tipo *intention-to-treat*.

Al momento dell'analisi, i decessi registrati sono stati 753 (69%). Il follow-up mediano di 335 pazienti vivi è stato di 34,2 mesi. La sopravvivenza mediana è stata di 23 mesi (IC 95% 21,1-25,0) per i pazienti trattati con fluorouracile + acido folinico è di 23,6 mesi (21,4-26,4) per quelli trattati con gemcitabina (HR=0,94 [0,81-1,08]).

Nel complesso, 77 pazienti (14%) che ricevevano fluorouracile + acido folinico hanno manifestato 97 eventi avversi gravi correlati al trattamento rispetto ai 40 pazienti (7,5%) trattati con gemcitabina, che hanno sviluppato 52 eventi avversi ( $p < 0,001$ ).

Non sono state evidenziate differenze significative tra i gruppi di trattamento nella sopravvivenza libera da progressione (14,1 mesi versus 14,3 rispettivamente per il gruppo di trattamento con fluorouracile e acido folinico e per il gruppo trattato con gemcitabina) e nei punteggi totali ottenuti ai questionari sulla qualità di vita.

I fattori prognostici della sopravvivenza globale quali grado di tumore, stato linfonodale, dimensione del tumore, livelli sierici post-intervento di CA19-9, performance status ed abitudine al fumo sono risultati tutti indipendenti.

**Gemcitabina non aumenta la sopravvivenza globale rispetto a fluorouracile in associazione ad acido folinico nei pazienti con cancro pancreatico resecato.**

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio, si afferma che ESPAC-3 e ESPAC-1 hanno confermato il valore della chemioterapia adiuvante nel trattamento del cancro pancreatico resecato. Gemcitabina rimane comunque il trattamento di riferimento come risulta dagli studi CONKO-001 (Oettle H et al. *JAMA* 2007; 297: 267-77) e RTOG 97-04 (Regine WF et al. *JAMA* 2008; 299: 1019-26) che rispettivamente hanno dimostrato il vantaggio sulla sopravvivenza con gemcitabina in confronto alla sola osservazione e in confronto a fluorouracile somministrato in bolo. Tuttavia, per i pazienti che mostrano scarsa tollerabilità a gemcitabina è disponibile adesso un'alternativa chiaramente validata.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da numerose associazioni di ricerca che operano in campo oncologico. L'autore dell'editoriale ha ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** fluorouracile + acido folinico, gemcitabina, cancro pancreatico, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Neoptolemos JP et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010, 304:1073-81.

O'Reilly EM. Refinement of adjuvant therapy for pancreatic cancer. *JAMA* 2010, 304:1124-5.

### **Trastuzumab più chemioterapia versus chemioterapia da sola nel trattamento del cancro gastrico o della giunzione gastro-esofagea, HER2-positivo in fase avanzata: i risultati dello studio ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer)**

A cura del Dott. Francesco Salvo

La prognosi del cancro gastrico o gastroesofageo in fase avanzata rimane negativa, nonostante i recenti benefici mostrati quando trattato con terapie di combinazione.

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale che agisce sul recettore dello human epidermal growth factor 2 (HER2), associato a proliferazione, apoptosi, adesione, migrazione e differenziazione delle cellule tumorali (Gravalos C, Jimeno A. *Ann Oncol* 2008; 19: 1523-9). Un'espressione aumentata di questo recettore è stata riscontrata nel 7-34% dei tumori gastrici ed alcuni studi, anche se con risultati contrastanti, suggeriscono che l'espressione di questo recettore sia associata ad una prognosi peggiore.

Trastuzumab si è già dimostrato efficace nella cura del cancro al seno HER2-positivo sia in fase precoce che metastatica ed in modelli animali di cancro gastrico si è rivelato utile, almeno quando associato a capecitabina e/o cisplatino.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab in aggiunta a chemioterapia nel trattamento di prima linea del cancro gastrico o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo in fase avanzata.

Lo studio ToGA è un trial multicentrico randomizzato in aperto di fase 3, che ha incluso pazienti  $\geq 18$  anni che avevano diagnosi istologica di adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea inoperabile, localmente avanzato, ricorrente o metastatico.

I principali criteri di esclusione erano: precedenti cicli di chemioterapia effettuati per cancro metastatico, scompenso cardiaco, frazione di eiezione ventricolare sinistra  $< 50\%$  al basale, ipertensione non controllata (sistolica  $> 180$  mmHg o diastolica  $> 100$  mmHg), angina pectoris trattata, patologie valvolari clinicamente rilevanti, aritmie potenzialmente fatali, sindrome da malassorbimento, sanguinamenti gastrointestinali ed evidenze di metastasi cerebrali.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere trastuzumab in associazione a chemioterapia (capecitabina + cisplatino o fluorouracile + cisplatino) o chemioterapia da sola (ogni 3 settimane per 6 cicli).

L'end point primario era la valutazione della sopravvivenza totale, definita come il periodo di tempo intercorso tra la randomizzazione ed il decesso per qualsiasi causa.

Gli end point secondari sono stati: sopravvivenza senza progressione tumorale, tempo alla progressione tumorale, tasso e durata della risposta alla terapia e sicurezza del trattamento.

I pazienti sono stati seguiti fino al decesso, alla perdita al follow-up o al termine dello studio.

In totale, 584 pazienti (trastuzumab + chemioterapia,  $n=294$ ; chemioterapia da sola,  $n=290$ ) hanno ricevuto almeno una volta il trattamento e sono stati inclusi nell'analisi primaria.

La maggior parte dei pazienti (88%) ha ricevuto una terapia che includeva capecitabina. Un'elevata espressione di HER2 è stata riscontrata nel 76% dei casi. La durata media del follow-up è stata di 18,6 mesi (IQR 11-25) nel gruppo trastuzumab + chemioterapia e di 17,1 mesi (9-25) nel gruppo di confronto attivo.

Il tempo di sopravvivenza medio è stato di 13,8 mesi (IC 95% 12-16) nel gruppo trastuzumab e 11,1 mesi (IC95% 10-13) nel gruppo di confronto attivo (HR 0,74; 0,60-0,91;  $p=0,0046$ ), con una riduzione della mortalità del 26%.

La sopravvivenza media senza progressione di malattia è stata di 6,7 mesi (6-8) nel gruppo randomizzato a trastuzumab versus 5,5 (5-6) del gruppo di confronto (HR 0,71; 0,59-0,85;  $p=0,0002$ ).

Il tasso totale di risposta alla terapia, il tempo di progressione tumorale e la durata della risposta alla terapia erano superiori nel gruppo randomizzato a trastuzumab rispetto al gruppo trattato con chemioterapia da sola. Una sottoanalisi, basata sui livelli di espressione di HER2, ha dimostrato una sopravvivenza complessiva maggiore nei pazienti con alti livelli di HER2.

Il profilo di sicurezza era simile nei due gruppi, senza differenze nel tasso complessivo di eventi avversi. Gli eventi più comuni sono stati: nausea (trastuzumab + chemioterapia, 197 [67%] versus

chemioterapia da sola, 184 [63%]); vomito (147 [50%] versus 134 [46%]); anoressia (135 [46%] versus 133 [46%]) e neutropenia (157 [53%] versus 165 [57%]).

Tuttavia, nei pazienti randomizzati a trastuzumab, è stata osservata una frequenza leggermente più alta di: diarrea, stomatite, anemia, trombocitopenia, astenia, brividi, febbre, mucosite e rinofaringite.

La mortalità associata al trattamento era del 3% (10 morti) nel gruppo trastuzumab contro 1% (3 morti) nel gruppo di confronto, anche se la mortalità totale a 60 giorni non differiva tra i due gruppi (5% versus 7%).

Lo studio mostra che in pazienti con cancro gastrico o della giunzione gastroesofagea in fase avanzata, l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia aumenta la sopravvivenza totale rispetto alla sola chemioterapia. Tale efficacia è ancor più marcata in quei pazienti con neoplasie ad elevata espressione di recettori HER2.

In base a questi risultati, trastuzumab, in associazione a chemioterapia, può essere considerato come un'alternativa terapeutica nei pazienti con cancro gastrico o della giunzione gastroesofagea avanzato HER2-positivo.

In un commento allo studio viene sottolineato come i benefici in termini assoluti siano modesti e che la sopravvivenza media è stata prolungata di 11 settimane, mentre la progressione della malattia è stata ritardata solo di 5 settimane.

Inoltre, il trasferimento nella pratica clinica dei risultati dello studio ToGA presenta alcune criticità, come la difficoltà ad accertare la positività al recettore HER2 ed il costo che questa terapia comporta, stimato in 55.000 sterline per anno di vita guadagnato, spesa che non tutti i sistemi sanitari possono sostenere, a fronte di un beneficio contenuto.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da F Hoffmann-La Roche.

**Parole chiave:** trastuzumab, cancro gastrico od alla giunzione gastro-esofagea avanzato, RCT.

#### Riferimento bibliografico

BANG YJ et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–97.

Munro AJ, Niblock PG. Cancer research in the global village. *Lancet* 2010; 376: 659–60.

---

### - *Dispositivi medici in evidenza* -

---

**Outcome a lungo termine dopo impianto di stent medicati versus stent metallici in pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST. Tre anni di follow-up del trial randomizzato DEDICATION (Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction)**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'intervento percutaneo coronarico, incluso l'impianto di *stent*, rappresenta il trattamento preferenziale nei pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI). Rispetto agli *stent* metallici (*Bare-Metal Stent*, BMS), quelli medicati (*Drug-Eluting Stent*, DES) si sono dimostrati più efficaci nella prevenzione della

restenosi coronarica e nella necessità di rivascolarizzazioni ripetute. Tuttavia, l'impianto di DES può predisporre alla trombosi dello *stent*.

Il trial DEDICATION ha valutato in che modo l'impianto di DES, rispetto a quello di BMS, influisce sugli *outcome* clinici a lungo termine in pazienti con STEMI. L'impianto di DES determina una riduzione dell'iperplasia neointimale e della necessità di ripetute rivascolarizzazioni ad 8 mesi. Tuttavia, nel follow-up a lungo termine, risulta associato ad una tendenza verso l'aumento della mortalità da cause cardiache.

Nello studio sono stati inclusi i pazienti con stenosi/occlusione di grado elevato a livello di un'arteria coronarica nativa, con sintomi da <12 ore e con un innalzamento del tratto ST  $\geq 0,2$  mV in  $\geq 2$  derivazioni contigue.

Tutti i pazienti sono stati trattati con aspirina, clopidogrel, eparina e, in assenza di controindicazioni, con inibitori del recettore della glicoproteina IIb/IIIa. I pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento con o senza protezione distale e a ricevere l'impianto di DES o BMS nella lesione correlata all'infarto. Sono stati prescritti aspirina (75 mg/die per tutta la vita) e clopidogrel (75 mg/die per 12 mesi). I pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni e gli end point clinici sono stati valutati dai registri di popolazione danese.

L'end point principale era rappresentato dall'insorgenza di eventi avversi cardiaci maggiori (*Major Adverse Cardiac Events*, MACE), definiti come morte da cause cardiache, infarto miocardico ricorrente non fatale e rivascolarizzazione della lesione target (*Target Lesion Revascularization*, TLR).

L'infarto miocardico verificatosi durante il follow-up è stato definito come un aumento oltre il limite superiore normale dei livelli di creatina-chinasi miocardica (CK-MB) o di troponina in presenza di una sindrome coronarica acuta. Per reinfarto si intendeva l'infarto miocardico correlato al vaso target. Lo stroke era definito come lo sviluppo di sintomi neurologici invalidanti e riscontri oggettivi di durata >24 ore. La TLR era definita come la rivascolarizzazione della lesione target in presenza di angina ricorrente, mentre la rivascolarizzazione del vaso target (*Target Vessel Revascularization*, TVR) era rappresentata dalla rivascolarizzazione a qualsiasi livello del vaso di riferimento. La trombosi dello *stent* è stata classificata secondo l'Academic Research Consortium.

In 313 pazienti inclusi nello studio è stato impiantato un DES (nel 46% dei casi si trattava di *stent* ad eluizione di sirolimus, nel 41% di paclitaxel e nel 13% di zotarolimus), mentre 313 hanno ricevuto l'impianto di un BMS (38% in lega di cobalto, 62% in acciaio inossidabile). I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 1.256 giorni (massimo 1.559 giorni).

Dopo 3 anni, l'incidenza di TLR è risultata pari al 6,1% nel gruppo con DES rispetto al 16,3% nel gruppo con BMS ( $p < 0,001$ ) e i MACE sono stati osservati nell'11,5% dei pazienti con DES versus il 18,2% dei soggetti con BMS ( $p = 0,02$ ).

Anche se nella mortalità da tutte le cause non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi, la mortalità da cause cardiache è risultata superiore nel gruppo con impianto di DES (6,1% versus 1,9% nel gruppo con BMS;  $p = 0,01$ ).

Nel gruppo con DES, 12 pazienti sono deceduti prima delle dimissioni, di cui 4 casi sono stati classificati come probabile trombosi dello *stent*, anche se potrebbero essere stati causati da un'aritmia maligna, e 8 casi come insufficienza cardiaca progressiva. Dopo le dimissioni si sono verificati 7 casi ad esito fatale: 5 casi di morte improvvisa (possibile trombosi dello *stent*) e 2 per insufficienza cardiaca progressiva.

Nel gruppo con BMS, 4 pazienti sono deceduti prima delle dimissioni (3 per insufficienza cardiaca progressiva e 1 per rottura del cuore) e 2 dopo le dimissioni, di cui 1 caso di morte improvvisa (possibile trombosi dello *stent*) e 1 per insufficienza cardiaca progressiva.

Nel modello che ha utilizzato il *Cox proportional hazard*, con informazioni sulla randomizzazione come unica variabile, l'hazard ratio per il gruppo con DES rispetto a BMS era pari a 3,2 (IC 95% 1,3-8,1;  $p = 0,01$ ) senza influenza da parte della protezione distale ( $p = 0,50$ ).

L'incidenza di infarto miocardico e stroke è risultata simile. Tutti i pazienti, tranne uno, hanno avuto un infarto del miocardio con valori di CK-MB >2 volte il livello superiore della norma. Non sono state osservate interazioni significative tra protezione distale e tipo di *stent* per quanto riguarda gli end point clinici.

In diversi trial condotti in precedenza che hanno confrontato l'impatto di DES e di BMS sulla mortalità totale, non sono state osservate differenze statisticamente significative. Tuttavia, nella maggior parte degli studi, non sono state riportate informazioni sulla mortalità da cause cardiache.

Nello studio HORIZONS (*Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in AMI*), dopo 1 anno dall'impianto di uno *stent* medicato con paclitaxel, la mortalità da cause cardiache era risultata pari a 2,4% rispetto a 2,7% con BMS (Stone GW et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 1946-59).

Un registro multinazionale che ha confrontato gli outcome nell'arco di 2 anni in pazienti trattati con DES o BMS per STEMI, ha riportato una prognosi simile nei due gruppi. Tuttavia, estendendo il periodo di osservazione a 2 anni, è stato osservato un aumento della mortalità tardiva nel gruppo con DES (Steg P et al. *Eur Heart J* 2009; 30: 321-9).

Il rischio di trombosi tardiva o molto tardiva dello *stent* sembra continuare dopo impianto di diversi tipi di DES, con un aumento dell'incidenza tra i pazienti con sindrome coronarica acuta.

In questo studio, con un follow-up a lungo termine, è stato osservato che in pazienti con STEMI l'impianto di DES, rispetto a BMS, ha ridotto in misura statisticamente significativa l'incidenza di MACE e la necessità di rivascularizzazione, mentre è risultato associato ad una mortalità superiore per cause cardiache che non può essere attribuita a reinfarto o a trombosi dello *stent*.

**Conflitto di interesse:** gli autori hanno ricevuto grant da parte di ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** *stent*, STEMI, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Kaltoft A et al. Long-term outcome after drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. 3-year follow-up of the randomized DEDICATION (Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 641-5.

### Fattori di rischio per infezioni del torrente circolatorio associate a cateteri in una unità di terapia intensiva cardiologica pediatrica

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

Le infezioni del torrente circolatorio associate all'uso di cateteri (CA-BSI) sono un'importante complicanza in bambini con malattie cardiache congenite, ricoverati in unità di terapia intensiva cardiologica pediatrica (CICU). Studi precedenti hanno evidenziato patologie concomitanti, presenza di dispositivi intravascolari e terapie farmacologiche specifiche, come possibili fattori di rischio sia negli adulti che nei bambini ospedalizzati in terapie intensive. Inoltre è stato osservato un rischio maggiore di CA-BSI in bambini affetti da complesse malattie cardiache congenite. Un'anomalia dell'anatomia dei vasi e la necessità di preservare la pervietà vasale per futuri interventi sono ulteriori fattori che limitano il numero di siti disponibili per l'inserimento di cateteri venosi centrali (CVC) in bambini affetti da gravi patologie cardiache. Diversi studi hanno evidenziato che il rischio di insorgenza d'infezione sistemica in seguito ad intervento chirurgico cardiaco è associato al prolungamento del periodo di degenza (LOS) in terapia intensiva e della cateterizzazione con CVC, alla ritardata chiusura della ferita sternale e all'età neonatale.

Scopo dello studio è stata l'identificazione di fattori di rischio per CA-BSI, potenzialmente modificabili, nella popolazione pediatrica ricoverata in CICU.

Tra gennaio 2004 e giugno 2005 (18 mesi) è stato condotto uno studio retrospettivo caso-controllo nested su pazienti pediatriche ricoverate al CICU (26 letti) del Children's Hospital of Philadelphia, a cui è stata diagnosticata una CA-BSI primaria da specialisti dell'Infection Control.

Criterio di inclusione è stato CA-BSI > 48 ore dall'ospedalizzazione. I soggetti controllo sono stati selezionati dalla lista di pazienti ricoverati in CICU per un periodo equivalente a quello dei casi prima dell'insorgenza dell'infezione a cui era stato inserito uno o più CVC nel periodo in studio. Inoltre alcuni casi (n=8) sono stati utilizzati come controllo nel momento in cui la comparsa dell'infezione è avvenuta in una data successiva.

Nell'intervallo fra i tre giorni prima di CA-BSI ed il giorno dell'infezione (finestra di esposizione a CA-BSI = 4 giorni) sono stati valutati per ogni soggetto i seguenti dati: informazioni demografiche, patologia cardiaca, mortalità durante l'ospedalizzazione, esposizione a dispositivi medici e farmaci, stato del dispositivo, presenza di interventi chirurgici.

Sono stati identificati 59 pazienti pediatriche con CA-BSI primarie nella CICU (8,1 infezioni per 1000 cateteri centrali giorno). La più comune lesione cardiaca registrata è stata ventricolo unico con ostruzione dell'arco aortico (39% controlli vs 34% casi). L'età mediana dei casi e dei controlli è risultata essere rispettivamente pari a 0,96 e 1,2 mesi. Sia il LOS che la mortalità non hanno evidenziato differenze significative fra i due gruppi. Il tempo mediano di insorgenza di CA-BSI è risultato essere pari a 15 giorni (scarto interquartile [IQR] 8-20 giorni) dopo il ricovero, e pari a 9 giorni (IQR 7-15 giorni) dopo inserimento di CVC. Nel 73% dei casi l'infezione è stata causata da batteri gram-positivi, in particolare: 49% *Staphylococcus* coagulasi-negativo, 19% bacilli gram-negativi, 12% *Staphylococcus aureus*, 20% altri microrganismi.

La valutazione di tre diverse categorie di potenziali fattori di rischio (presenza di CVC, altri dispositivi medici, farmaci) per CA-BSI non ha evidenziato differenze significative nei tempi di esposizione fra le due popolazioni. Il numero mediano di CVC posizionati è stato pari a 2 (IQR 1,3) in entrambi i gruppi ma un numero maggiore di cateteri centrali tunnel (P=0,019) è stato riscontrato nel gruppo dei casi. In particolare è stato evidenziato l'impiego di CVC tunnel al silicone in 5 casi ed in nessun controllo. Nel periodo considerato i casi sono stati trattati maggiormente con anticoagulanti (P=0,014) ma meno con antibiotici (P=0,006). La costruzione di un modello di analisi multivariata ha permesso di identificare, come fattori di rischio indipendenti da CA-BSI, la presenza di CVC tunnel (OR: 4,36; IC=1,27-14,92) e la somministrazione di antibiotici prima dell'ultimo giorno dell'intervallo di tempo considerato (0,27; 0,11-0,70).

In conclusione, questo studio ha evidenziato che l'uso di CVC tunnel determina un maggior rischio di CA-BSI e che tale rischio è associato al materiale di fabbricazione più che alla tipologia del catetere. Inoltre è stato rilevato che la maggior parte di CA-BSI è avvenuta dopo 7 giorni dall'inserimento del CVC ad indicare che estrema attenzione deve essere posta nell'adozione della tecnica asettica durante l'uso e la manipolazione di CVC.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** infezioni del torrente circolatorio associate a cateteri, catetere venoso centrale, terapia intensiva pediatrica, studio caso-controllo nested.

#### Riferimento bibliografico

Prasad PA et al. Risk factors for catheter-associated bloodstream infections in a Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:812-5.

**Approvvigionamento di tecnologie medicali in Europa: un confronto delle pratiche e politiche in atto**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Scopo di questo studio è stato esaminare l'approvvigionamento pubblico dei dispositivi medici in 5 Paesi europei (Inghilterra, Francia, Germania, Italia e Spagna) al fine di identificare similitudini e differenze.

I 5 Paesi sono stati scelti sulla base della localizzazione geografica, del sistema fiscale/assicurativo e delle pratiche di approvvigionamento nazionale: centralizzato o decentrato. L'analisi è stata focalizzata su 4 tecnologie: ausili per l'incontinenza, cardioversori/defibrillatori impiantabili, *stent* ed endoprotesi del ginocchio. Queste tecnologie possono essere classificate come ausili medici (per l'incontinenza) e parti artificiali impiantabili (cardioversori/defibrillatori impiantabili, *stent* ed endoprotesi del ginocchio) e rappresentano diversi livelli di innovazione, partendo da prodotti "a bassa tecnologia" fino ad arrivare a prodotti più innovativi e nuovi sul mercato.

La ricerca ha compreso: (a) i principali meccanismi regolatori e politici alla base dell'approvvigionamento, in particolare quelli pertinenti la regolamentazione dei prezzi; (b) gli attori coinvolti nello stabilire le politiche di approvvigionamento e nel reale acquisto delle tecnologie; (c) i processi di approvvigionamento, inclusi il grado di centralizzazione o decentralizzazione delle attività di approvvigionamento e i criteri di scelta usati.

Inoltre, è stata condotta una ricerca in letteratura, ristretta agli studi pubblicati in inglese, francese, italiano, tedesco e spagnolo negli ultimi 10 anni, usando MEDLINE ed EMBASE ed impostando le seguenti parole chiave: *medical technology, medical devices, costs, procurement, purchasing, financing, supply, price, innovation, diffusion, distribution, payment, urinary incontinence pads, implantable cardioverter defibrillators, coronary stent, e knee endoprotheses.*

Sono stati anche esaminati i documenti legislativi. Infine, sono state condotte interviste semi-strutturate a 35 esperti (figure istituzionali, rappresentanti delle industrie e sanitari coinvolti nel campo delle tecnologie selezionate) dei 5 Paesi.

Dall'analisi è emerso che diversi Paesi hanno stabilito liste nazionali o *database* dei dispositivi medici che possono essere acquistati, distribuiti o usati dal Sistema Sanitario Nazionale.

In Italia, dal 2002, è stata istituita la Commissione Unica sui Dispositivi Medici che ha il compito di definire e aggiornare regolarmente il *database* nazionale dei dispositivi medici registrati; a partire dal 2009, soli i dispositivi inclusi in questo *database* possono essere acquistati e distribuiti in Italia. In Spagna è stato introdotto un repertorio regionale dei prodotti che elenca i dispositivi medici da vendersi nei rispettivi territori.

In Inghilterra la *Drug Tariff* elenca i dispositivi che possono essere prescritti al paziente nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale, ma non riportata molti dispositivi utilizzati.

Le liste nazionali differiscono tra loro: in Francia e in Spagna i dispositivi impiantabili sono riportati esplicitamente, mentre in Italia c'è un implicito riconoscimento che tutti i servizi ritenuti appropriati debbano essere forniti. Francia, Italia e Germania hanno introdotto prezzi di riferimento (il massimo livello di spesa pubblica per un definito gruppo di prodotti interscambiabili). Tutti i Paesi, ad eccezione della Spagna, hanno introdotto variazioni nei fondi ospedalieri attraverso il sistema *case-mix* basato su codifiche diagnostiche. Infine, molti Paesi impiegano volumi tetto per gestire la quantità di tecnologia usata e acquistare su una base annuale; questi volumi tetto sono risultati più frequenti in Francia (dispositivi impiantabili) ed in Italia (ausili per l'incontinenza).

Diversi attori sono coinvolti nell'approvvigionamento: in tutti i Paesi le strutture del Servizio Sanitario, i produttori e i distributori assumono un ruolo principale nell'acquisto dei dispositivi medici; tuttavia il processo di approvvigionamento è indirettamente, e talvolta direttamente, influenzato dai governi e dai medici. In Francia, molti ospedali acquistano le tecnologie

direttamente dai produttori; in Inghilterra, Italia e Spagna autorità regionali o locali assumono un ruolo nel processo di approvvigionamento. I medici intervengono soprattutto nel caso di dispositivi impiantabili e altri prodotti innovativi. Tuttavia, in alcuni Paesi, ad esempio la Spagna, il ruolo del medico è informale e basato principalmente su rapporti personali tra clinici e *manager* ospedalieri.

Tra gli ultimi anni '90 e i primi anni 2000, quasi tutti i Paesi avevano procedure di acquisto decentralizzate. Come reazione si è verificato un *trend* inverso attraverso l'istituzione di gruppi o consorzi di acquisto regionali o interregionali, specialmente in Inghilterra, Francia, Italia e Germania.

L'approvvigionamento, in tutti i 5 Paesi, è principalmente caratterizzato come un processo di gara pubblica. Criteri per la gara, sono risultati sia il prezzo che la qualità; altri fattori sono l'affidabilità, la capacità/volume di produzione, la data di distribuzione e le caratteristiche innovative o i meriti tecnici. Il beneficio terapeutico ed il rapporto costo/efficacia sono, in genere, meno considerati.

Lo studio ha rilevato differenze di prezzi sia tra i diversi Paesi che al loro interno: ad es., Italia e Spagna sono risultate differenti per quanto riguarda i dispositivi impiantabili, probabilmente a causa dell'intervento diretto in Italia delle Autorità regionali (ad es., Emilia Romagna) che riescono ad ottenere un prezzo inferiore. Sono state evidenziate anche differenze a livello dei canali d'acquisto e di distribuzione tra Paesi e tra tecnologie: in quasi tutti i Paesi gli ausili per l'incontinenza sono distribuiti attraverso differenti vie quali distribuzione domiciliare, strutture locali o comunitarie, farmacie, negozi di articoli sanitari, case di cura e ospedali; ne derivano differenti attori e differenti criteri o restrizioni finanziarie.

Un'ulteriore differenza riscontrata è stata in termini di regolamentazione dell'acquisto da parte del settore privato (la Francia è la maggiore utilizzatrice dell'acquisto privato).

Gli autori concludono evidenziando le aree in cui le politiche di approvvigionamento possono essere migliorate. *In primis*, identificano nell'acquisto su larga scala di alcuni tipi di dispositivi (ad es., ausili per l'incontinenza) uno strumento ottimale per il contenimento dei costi, ma puntualizzano che per altri dispositivi devono essere previsti una maggiore flessibilità e dinamismo di contratti. Inoltre, la scelta di approvvigionamento deve tenere in conto non solo il prezzo, ad oggi fattore dominante, ma anche altri aspetti quali l'accettazione del medico, il livello di innovazione e i servizi ausiliari.

Infine, gli autori evidenziano che sarebbe necessaria una maggiore collaborazione tra gli attori dell'approvvigionamento per supportare e facilitare un approvvigionamento più efficace ed efficiente. Saranno necessari ulteriori studi per sostanziare il ruolo e l'influenza dell'approvvigionamento sull'adozione e sulla accessibilità delle tecnologie medicali.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** dispositivi medici, approvvigionamento, Sistema Sanitario Nazionale.

#### **Riferimento bibliografico**

Sorenson C, Kanavos P. Medical technology procurement in Europe: a cross-country comparison of current practice and policy. *Health Policy* 2010; doi:10.1016/j.healthpol.2010.08.001.

**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 Stefania Mantarro (Università di Pisa) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Martina Pavanetto (Università di Padova) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **[sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)**

---

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

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

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

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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