



**Newsletter numero 70 del 01.12.2010**

---

**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**

- **Trattamento antipertensivo e sviluppo di insufficienza cardiaca in pazienti con ipertensione: una network metanalisi, con metodo bayesiano, di studi condotti su pazienti ipertesi e ad alto rischio cardiovascolare**
- **Riduzione intensiva del colesterolo LDL con 80 mg/die *versus* 20 mg/die di simvastatina in 12.064 pazienti sopravvissuti all'infarto del miocardio: i risultati dello studio SEARCH (*Study Of The Effectiveness Of Additional Reductions In Cholesterol And Homocysteine*)**
- **Efficacia e sicurezza di una riduzione più marcata dei valori di colesterolo LDL: una metanalisi ad opera del *Cholesterol Treatment Trialists'* (CTT) Group di dati provenienti da 170.000 soggetti in 26 RCT**
- **Una riduzione intensiva del colesterolo LDL può essere considerata utile e sicura?**
- **Associazione tra tentativo di suicidio, acne e trattamento con isotretinoina: uno studio di coorte retrospettivo svedese**
- **Estro-progestinici ed incidenza di cancro al seno e mortalità nelle donne in post-menopausa**
- **La politerapia aumenta il rischio di infertilità in donne affette da epilessia**
- **Integrazione di acido docosaesaenoico e declino cognitivo nella malattia di Alzheimer: i risultati di un RCT**
- **Efficacia dell'indacaterolo, un nuovo  $\beta$ 2 agonista per via inalatoria a lunga durata d'azione, 1 volta/die *versus* formoterolo 2 volte/die nella BPCO: lo studio INVOLVE (*Indacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety*)**
- **Dispositivi medici in evidenza -**
- **Studio clinico controllato randomizzato sull'efficacia della sedazione controllata dal paziente *versus* quella controllata dal medico in un Dipartimento di Emergenza**
- **Eventi avversi del laser frazionato ad anidride carbonica. Una revisione di 373 trattamenti**
- ***Outcome* a lungo termine dopo impianto di stent *versus* intervento di bypass per arteriopatia a livello della coronaria principale sinistra non protetta: risultati a 10 anni per gli stent metallici e a 5 anni per quelli medicati dal registro ASAN-MAIN (*ASAN Medical Center–Left MAIN Revascularization*)**

**Trattamento antipertensivo e sviluppo di insufficienza cardiaca in pazienti con ipertensione: una network metanalisi, con metodo bayesiano, di studi condotti su pazienti ipertesi e ad alto rischio cardiovascolare**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

L'ipertensione arteriosa rappresenta la causa più comune dello sviluppo di insufficienza cardiaca che costituisce, ancora, una delle principali cause di ospedalizzazione, di disabilità e di mortalità. Sembra quindi necessario ottimizzare le strategie di prevenzione dell'insufficienza cardiaca, soprattutto in presenza di condizioni predisponenti come l'ipertensione.

Studi *versus* placebo hanno ormai dimostrato che tutti i principali trattamenti antipertensivi riducono l'incidenza di insufficienza cardiaca, confermando che la diminuzione della pressione arteriosa è una misura strategica fondamentale per prevenire l'insorgenza di questa patologia in pazienti ipertesi. D'altra parte, studi clinici comparativi hanno evidenziato che i calcio-antagonisti sono meno efficaci di inibitori del sistema renina-angiotensina, diuretici e beta-bloccanti nella riduzione dello sviluppo dell'insufficienza cardiaca. Nonostante ciò, non si dispone di evidenze conclusive sulla terapia antipertensiva più appropriata da impiegare.

In questa sede, vengono presentati i risultati di una *network* metanalisi\* di studi recenti condotti su pazienti ipertesi o ad elevato rischio cardiovascolare che presentavano prevalentemente ipertensione.

I criteri di eleggibilità degli studi per l'inclusione nella metanalisi, identificati mediante una ricerca su PubMed ed EMBASE condotta nell'intervallo temporale 1997-2009, comprendevano: RCT pubblicati su riviste *peer-reviewed* indicizzate nei database medici dal 1997; studi che includevano pazienti ipertesi o popolazioni ad alto rischio cardiovascolare costituite prevalentemente da ipertesi (>65%); il campione in studio doveva essere di almeno 200 soggetti; la presenza di informazioni in valori assoluti sull'incidenza di insufficienza cardiaca o di altri eventi cardiovascolari maggiori.

In primo luogo, sono state effettuate delle metanalisi tradizionali degli studi che confrontavano direttamente differenti antipertensivi impiegati in prima linea di trattamento. In seguito è stata eseguita una *network* metanalisi per confrontare le diverse terapie antipertensive (ACE-inibitori, sartani, diuretici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti, trattamenti convenzionali ed alfa-bloccanti) sia *versus* placebo che fra di loro. Infine, ulteriori *network* metanalisi hanno considerato 5 sottogruppi di studi i cui pazienti: 1) non presentavano una storia di insufficienza cardiaca; 2-3) erano prevalentemente maschi o femmine; 4-5) di età <67 anni o ≥67 anni.

La metanalisi è stata condotta su 26 studi che corrispondevano ad un totale di 223.313 pazienti. Di questi, 24.009 soggetti (10,8%) erano stati randomizzati ad un trattamento convenzionale che consisteva di beta-bloccanti, diuretici, l'associazione delle due classi oppure calcio-antagonisti.

Un totale di 40.516 pazienti (18,1%) era stato trattato specificatamente con una terapia a base di diuretici, 9.067 soggetti con un trattamento a base di alfa-bloccanti (4,1%) e 14.564 pazienti con una terapia a base di beta-bloccanti (6,5%). I rimanenti pazienti ricevevano una terapia basata su calcio-antagonisti, ACE-inibitori e sartani. L'8,3% (n=18.606) della popolazione riceveva placebo. Nell'analisi combinata, il 3,8% dei pazienti ha sviluppato insufficienza cardiaca.

Le metanalisi convenzionali dei *trial* che avevano valutato lo stesso trattamento antipertensivo hanno evidenziato che ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti e diuretici erano superiori a placebo. Le terapie a base di diuretici erano più efficaci di quelle con alfa-bloccanti e con calcio-antagonisti, e leggermente migliori dei trattamenti a base di ACE-inibitori. I trattamenti convenzionali con ACE-inibitori e con sartani mostravano una maggiore efficacia nel prevenire l'insufficienza cardiaca rispetto ai calcio-antagonisti.

La *network* metanalisi ha confermato le osservazioni precedenti, poiché tutti i trattamenti attivi, ad eccezione degli alfa-bloccanti, si erano dimostrati più efficaci del placebo. Nel caso dei beta-bloccanti, tuttavia, la differenza non era statisticamente significativa.

Le terapie antipertensive a base di diuretici, ACE-inibitori e sartani si sono dimostrate la strategia terapeutica più efficace nella prevenzione dell'insufficienza cardiaca. Tra queste terapie, i diuretici erano significativamente più efficaci degli inibitori del sistema renina-angiotensina.

In prima linea, i calcio-antagonisti ed i beta-bloccanti sembravano i meno efficaci, dato che hanno mostrato una significativa inferiorità rispetto ai diuretici e una tendenza all'inferiorità rispetto agli inibitori del sistema renina-angiotensina.

Sono stati ottenuti risultati simili in tutte le analisi per sottogruppo nelle quali i diuretici, seguiti dagli inibitori del sistema renina-angiotensina, sembravano superiori ai calcio-antagonisti ed ai beta-bloccanti nella prevenzione dell'insufficienza cardiaca.

Negli studi la cui popolazione era prevalentemente femminile e anziana, la differenza tra diuretici ed ACE-inibitori era minore. Su una popolazione in prevalenza maschile e più giovane, invece, la differenza tra calcio-antagonisti e inibitori del sistema renina-angiotensina era meno evidente rispetto agli esiti di altre analisi.

I diuretici, seguiti dagli inibitori del sistema renina-angiotensina, hanno mostrato la maggiore efficacia nel prevenire l'insufficienza cardiaca.

La metanalisi, quindi, supporta l'impiego dei diuretici in prima linea come strategia antipertensiva per la prevenzione dell'insufficienza cardiaca in pazienti con ipertensione e ad alto rischio di sviluppare la patologia. Calcio-antagonisti e beta-bloccanti si sono dimostrati inferiori.

*\*Per network metanalisi si intende una tecnica metanalitica che sintetizza le evidenze disponibili provenienti da studi clinici che hanno valutato un'ampia gamma di terapie comparative in un'unica metanalisi nella quale le evidenze dirette prodotte dai confronti tra differenti terapie vengono combinate con le evidenze indirette fornite da studi che hanno trattamenti in comune.*

Nel commento che accompagna lo studio ci si chiede se, alla luce dei risultati della metanalisi, sia opportuno abbandonare la terapia con i beta-bloccanti e privilegiare quella con i diuretici. Prima di arrivare a queste conclusioni, bisognerebbe tenere presente che soprattutto nelle metanalisi la scelta dei sottogruppi e degli *end point* ne condiziona gli esiti. Per esempio, in una recente metanalisi (Law MR et al. *BMJ* 2009; 338: b1665. doi:10.1136/bmj.b1665) i beta-bloccanti non hanno ridotto significativamente l'incidenza totale degli eventi coronarici ma, in soggetti con coronaropatia pre-esistente, hanno mostrato uno specifico effetto protettivo. Inoltre, in merito alla prevenzione dell'insufficienza cardiaca, è stata osservata una significativa eterogeneità tra i beta-bloccanti non cardioselettivi che, al contrario dei cardioselettivi, non hanno determinato alcun effetto protettivo. Sfortunatamente, la metanalisi sopra riportata non ha considerato le proprietà dei singoli principi attivi.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** antipertensivi, insufficienza cardiaca, metanalisi.

#### **Riferimenti bibliografici**

Sciaretta S et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension. *Arch Intern Med* 2010;

doi:10.1001/archinternmed.2010.427.

Frankenstein L. The difficult task of finding the best antihypertensive agent. *Arch Intern Med* 2010;

doi:10.1001/archinternmed.2010.414.

**Riduzione intensiva del colesterolo LDL con 80 mg/die versus 20 mg/die di simvastatina in 12.064 pazienti sopravvissuti all'infarto del miocardio: i risultati dello studio SEARCH (Study Of The Effectiveness Of Additional Reductions In Cholesterol And Homocysteine)**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Il colesterolo LDL (C-LDL) è una causa importante di cardiopatia coronarica. Diversi studi osservazionali sulle statine hanno evidenziato come la riduzione di C-LDL si associ ad una riduzione del rischio di eventi vascolari occlusivi, ma non è ancora chiaro se un trattamento più intensivo, che produca un'ulteriore riduzione degli eventi vascolari, sia contestualmente sicuro.

Lo studio SEARCH, un RCT in doppio cieco, è stato disegnato per valutare il rapporto rischio/beneficio di una riduzione più marcata del C-LDL confrontando un trattamento a lungo termine con 80 mg/die versus 20 mg/die di simvastatina in un'ampia popolazione di pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Sono stati inclusi uomini e donne di 18-80 anni con anamnesi positiva per infarto miocardico, uso corrente di statine o chiare indicazioni al loro impiego (e nessuna chiara indicazione per l'acido folico), colesterolo totale  $\geq 3,5$  mmol/L se già in trattamento con una statina o 4,5 mmol/L in caso contrario, nessuna controindicazione ai trattamenti in studio.

Sono stati esclusi i soggetti con altri problemi medici di rilievo, perché avrebbero potuto non essere aderenti ad un trattamento a lungo termine.

I soggetti potenzialmente eleggibili sono stati coinvolti in una fase di *run-in* pre-randomizzazione durante la quale sono stati trattati con 20 mg/die di simvastatina (e vitamine come placebo), interrompendo l'assunzione di qualsiasi statina non in studio, al cui termine sono stati randomizzati a simvastatina 20 mg/die o 80 mg/die.

Dopo la randomizzazione (settembre 1998-ottobre 2001), i partecipanti sono stati sottoposti a visita a 2, 4, 8, e 12 mesi e successivamente ogni 6 mesi fino alla visita finale di *follow-up* (ottobre 2007-giugno 2008).

L'*end point* primario era costituito da eventi coronarici maggiori, definiti come morte coronarica, infarto miocardico, stroke o rivascularizzazione arteriosa.

Nel complesso, 6.031 pazienti sono stati randomizzati a ricevere simvastatina alla dose di 80 mg/die e 6.033 alla dose di 20 mg/die.

Durante un periodo medio di *follow-up* di 6,7 (DS 1,5) anni, l'assunzione di simvastatina alla dose di 80 mg/die ha prodotto in media una riduzione maggiore di 0,35 mmol/L di C-LDL rispetto alla dose di 20 mg/die.

Gli eventi vascolari maggiori si sono verificati in 1.477 (24,5%) dei randomizzati a simvastatina 80 mg versus 1.553 (25,7%) dei randomizzati a simvastatina 20 mg (RR 0,94; IC 95% 0, 88-1,01;  $p=0,10$ ).

Questa riduzione non significativa del rischio non è significativamente aumentata con la durata del trattamento ( $p$  value per trend=0,7).

Rispetto alla dose di 20 mg/die, quella di 80 mg/die era associata a riduzioni proporzionali degli eventi coronarici maggiori del 4%, di qualsiasi tipologia di stroke del 9% e della rivascularizzazione non coronarica del 23%. L'effetto complessivo sugli eventi coronarici maggiori ha rispecchiato la combinazione dei valori di RR di 0,85 (0,75-0,99) per l'infarto miocardico non fatale; 0,94 (0,66-1,34) per la rivascularizzazione coronarica e 1,02 (0,89-1,16) per la morte coronarica.

In merito all'effetto su qualsiasi tipologia di stroke, i valori di RR sono stati: 0,91 (0,75-1,10) per lo stroke non-fatale e 0,85 (0,60-1,21) per quello fatale (senza un effetto apparente sullo stroke emorragico diagnosticato) e 0,91 (0,77-1,09) per lo stroke ischemico presunto.

Per gli altri *outcome* vascolari, non è stato evidenziato un effetto chiaro sul numero di pazienti ricoverati per angina stabile o instabile (743 [12,3%] assegnati a simvastatina 80 mg *versus* 718 [11,9%] assegnati a simvastatina 20 mg), ricoverati o deceduti per insufficienza cardiaca (254 [4,2%] *versus* 254 [4,2%]), con TIA riferito (154 [2,6%] *versus* 151 [2,6%]) o embolia polmonare non-fatale o fatale (59 [1,0%] *versus* 53 [0,9%]).

Sono stati riscontrati alcuni casi di aumento della creatin-chinasi, soprattutto nel gruppo randomizzato a simvastatina 80 mg. La miopatia è stata confermata in 53 (1%) dei pazienti trattati con 80 mg rispetto a 2 (0,03%) assegnati alla dose di 20 mg (RR 26,6, 6,5-109,3;  $p < 0,0001$ ). Questo eccesso si è verificato maggiormente nel primo anno dopo l'assegnazione alla dose di 80 mg/die ed è diminuito negli anni successivi.

Durante lo studio, un aumento del rischio di miopatia (basato su otto casi) è stato riscontrato quando simvastatina 80 mg/die è stata utilizzata in combinazione con amiodarone, pertanto, nel gennaio 2003, tutti i pazienti che avevano assunto contemporaneamente amiodarone sono stati assegnati a simvastatina 20 mg/die (a prescindere dall'assegnazione originale).

Una miopatia incipiente è stata inoltre rilevata in 84 pazienti randomizzati alla dose di 80 mg/die rispetto a 12 randomizzati a 20 mg/die. La rhabdomiolisi è stata diagnosticata in 7 pazienti, tutti trattati con la dose più alta.

La riduzione del 6% di eventi vascolari maggiori, con un'ulteriore riduzione di 0,35 mmol/L di colesterolo LDL è in linea con studi precedenti.

La miopatia è aumentata con simvastatina alla dose di 80 mg/die, ma una riduzione intensiva del colesterolo LDL può essere raggiunta in modo sicuro con gli altri regimi terapeutici.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Merck, UK Medical Research Council e British Heart Foundation.

**Parole chiave:** simvastatina, colesterolo LDL, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Study Of The Effectiveness Of Additional Reductions In Cholesterol And Homocysteine Search Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1658-69.

#### Efficacia e sicurezza di una riduzione più marcata dei valori di colesterolo LDL: una metanalisi ad opera del *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Group* di dati provenienti da 170.000 soggetti in 26 RCT

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

La riduzione delle colesterolo LDL (C-LDL) mediante trattamenti standard con statine diminuisce il rischio di eventi vascolari occlusivi in un ampio *range* di soggetti. La terapia standard con statine (es. simvastatina 20-40 mg/die) solitamente riduce la concentrazione di C-LDL di circa un terzo, ma i trattamenti che impiegano dosi maggiori o statine più nuove e più potenti (es atorvastatina 40-80 mg/die o rosuvastatina 10-20 mg/die) possono dimezzarlo.

Questa metanalisi ha cercato di valutare efficacia e sicurezza di una riduzione più marcata di C-LDL ottenuta con l'uso di statine.

Gli studi sono stati considerati idonei per l'inclusione se: a) l'effetto principale auspicato per la terapia era quello di abbassare il C-LDL; b) non erano previste altre differenze nella modifica del

fattore di rischio; c) almeno 1.000 soggetti erano stati reclutati con un programma di trattamento di almeno 2 anni.

Gli studi selezionati sono stati classificati in studi nei quali si confrontavano trattamenti con una statina a dose standard *versus* dose intensiva (5 studi, 39.612 pazienti; *follow up* mediano 5,1 anni) e statina *versus* controllo (21 studi; 129.526 pazienti, tempo mediano di *follow up* 4,8 anni).

Gli esiti pre-specificati di questo studio comprendono: mortalità per cause specifiche, eventi coronarici maggiori (morte per cause coronariche o infarto miocardico non fatale), rivascolarizzazione coronarica (angioplastica o bypass aorto-coronarico), stroke (classificato in base alla tipologia) e nuova diagnosi di cancro (classificato in base al sito interessato).

Un evento vascolare maggiore è stato definito come la prima insorgenza di qualsiasi evento coronarico maggiore, rivascolarizzazione coronarica o stroke.

Negli studi considerati, l'analisi è stata condotta secondo il principio dell'*intention to treat*. Per ciascun tipo di studio, sono stati calcolati non solo la riduzione del rischio, ma anche la riduzione media del rischio per ogni 1,0 mmol/L di riduzione di C-LDL ad un anno dalla randomizzazione.

Nei 5 studi (n=39.612) compresi nella metanalisi che ha valutato la terapia con statine a basse concentrazioni *versus* alte concentrazioni, la differenza media pesata ad un anno di C-LDL rispetto al basale è stata di 0,51 mmol/L. In confronto al trattamento meno intensivo, quello più intensivo ha fornito un'ulteriore significativa riduzione del 15% (IC 95% 11-18;  $p < 0,0001$ ) nella frequenza degli eventi vascolari maggiori, consistente in riduzioni significative di decesso per cause coronariche o infarto del miocardio non fatale del 13% (7-19;  $p < 0,0001$ ) rivascolarizzazione coronarica del 19% (15-24;  $p < 0,0001$ ) e stroke ischemico del 16% (5-26;  $p < 0,005$ ).

Per ogni 1,0 mmol/L di diminuzione di C-LDL, le riduzioni di rischio che si ottenevano erano simili a quelle osservate negli studi su statina *versus* un controllo.

Quando entrambi i tipi di studi sono stati combinati, sono state osservate riduzioni simili in proporzione nella frequenza di eventi vascolari maggiori per ogni riduzione di colesterolo di 1 mmol/L in tutte le tipologie di pazienti studiate (RR 0,78; 0,76-0,80;  $p < 0,0001$ ), comprese quelle con C-LDL  $< 2$  mmol/L nei gruppi di trattamento non intensivi o in quelli di controllo.

Nei 26 studi complessivi, la mortalità per tutte le cause è risultata diminuita del 10% per ogni mmol/L di C-LDL ridotto (0,90; 0,87-0,93;  $p < 0,0001$ ), risultato che si riflette ampiamente in riduzioni significative nel decesso da malattia cardiaca coronarica (0,80; IC 99% 0,74-0,87;  $p < 0,0001$ ) e altre cause cardiache (0,89; IC 99% 0,81-0,98;  $p = 0,002$ ), senza effetti significativi sul decesso dovuto a stroke (0,96; IC 95% 0,84-1,09;  $p = 0,5$ ) o ad altre cause vascolari (0,98; IC 99% 0,81-1,18;  $p = 0,8$ ).

Non sono stati osservati effetti significativi sul decesso dovuto a cancro o ad altre cause non vascolari (0,97; IC 95% 0,92-1,03;  $p = 0,3$ ) né sull'incidenza di cancro (1,00; IC 95% 0,96-1,04;  $p = 0,9$ ), anche a basse concentrazioni di C-LDL.

Sono stati selezionati solamente i casi di miopatia progrediti fino alla rabdomiolisi. I casi di rabdomiolisi in eccesso sono stati 4/10.000 nei 5 studi che hanno valutato statine a dose standard rispetto a dose intensiva (14 casi contro 6) e 1/10000 nei 21 studi con regimi standard *versus* controlli (14 casi contro 9).

Ulteriori riduzioni di C-LDL determinano, in modo certo, una maggiore riduzione dell'incidenza di attacco cardiaco, rivascolarizzazione e stroke ischemico, con una riduzione di circa un quinto della frequenza annuale di questi eventi per ogni mmol/L di riduzione di C-LDL.

Non ci sono evidenze di eventuali soglie all'interno dei range di colesterolo studiati, suggerendo che una riduzione di C-LDL di 2-3 mmol/L potrebbe ridurre il rischio di circa il 40-50%.

**Conflitto di interesse:** la maggior parte degli studi di questa metanalisi è stata finanziata da industrie farmaceutiche. Alcuni degli autori hanno ricevuto rimborsi per partecipazioni a congressi da industrie farmaceutiche o compensi per letture relative ai risultati di questo studio.

**Parole chiave:** statine, colesterolo LDL, metanalisi.

#### Riferimento bibliografico

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials *Lancet* 2010; 376:1670-81.

### Una riduzione intensiva del colesterolo LDL può essere considerata utile e sicura?

A cura delle Dott.sse Paola D'Incau, Sabrina Montagnani e Alessandra Pergola e del Dott. Marco Tuccori

Secondo un commento agli studi sopra riportati, i dati di mortalità legata a cause specifiche riportati nella metanalisi suggeriscono che i benefici delle statine sono ampiamente dovuti alla riduzione di eventi coronarici, circostanza che può spiegare perché gli studi sulle statine nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica o renale non hanno dimostrato un chiaro beneficio. Se questo beneficio sia raggiungibile in popolazioni di etnia diversa rimane un punto di discussione, ad esempio in soggetti cinesi o giapponesi nei quali lo stroke è una causa di mortalità più frequente rispetto alla malattia coronarica. La metanalisi non ha mostrato un aumento della mortalità non vascolare né dell'incidenza sito-specifica di cancro, ma alcuni esiti rilevanti, come diabete, disfunzione epatica e miopatia non sono stati considerati.

Poiché dati epidemiologici suggeriscono l'esistenza di un'associazione lineare logaritmica fra concentrazione di colesterolo e rischio cardiovascolare, si potrebbe essere tentati a ridurre il più possibile la concentrazione di C-LDL. In pratica però, raddoppiare la dose di statine non solo è inefficace (poiché riduce il C-LDL di solo il 6%), ma aumenta parallelamente l'incidenza di eventi avversi. Lo studio SEARCH ha evidenziato come la miopatia fosse più frequente alla dose di 80 mg/die di simvastatina rispetto a quella di 20 mg/die.

È quindi importante identificare i pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente di una terapia con statine e di un controllo più aggressivo di C-LDL.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

#### Riferimento bibliografico

Cheung BM, Lam KS. Is intensive LDL-cholesterol lowering beneficial and safe? *Lancet* 2010; 376:1622-4.

### Associazione tra tentativo di suicidio, acne e trattamento con isotretinoina: uno studio di coorte retrospettivo svedese

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

L'isotretinoina (acido- *cis* -13-retinoico) è disponibile dal 1980 per il trattamento di forme gravi di acne nodulare recalcitrante con buoni risultati, ma la pubblicazione di alcuni *case-report* e le segnalazioni spontanee di reazioni avverse a farmaco, hanno suggerito un'associazione tra isotretinoina, depressione e comportamenti suicidari (*Hazen PG et al. J Am Acad Dermatol* 1983, 9: 278-9; *Citrome L. Postgrad Med* 1998, 104:38; *Wysowski DK, Swartz L. Arch Dermatol* 2005, 141: 640-1). Tuttavia, gli studi osservazionali condotti finora (*Jick SS et al. Arch Dermatol* 2000; 136:

1231-6; Friedman T et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 413-6; Azoulay L et al. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 526-32) hanno fornito risultati contrastanti.

Se da un lato nei paesi dell'Unione Europea sono state inserite in scheda tecnica avvertenze relative al rischio psichiatrico da isotretinoina, dall'altro alcuni autori hanno osservato che l'isotretinoina effettivamente comporta un miglioramento dello stato di ansia e depressione legato a un miglioramento dell'acne deturpante. Nuovi dati suggeriscono un meccanismo biologico plausibile che chiarisce l'associazione tra retinoidi e umore attraverso il coinvolgimento del sistema monoaminergico.

Obiettivo dello studio è valutare il rischio di suicidio prima, durante e dopo il trattamento con isotretinoina per acne grave.

In questo studio di coorte retrospettivo sono stati arruolati pazienti trattati con isotretinoina per l'acne grave tra il 1980 e il 1990 e di età compresa tra 15 e 49 anni al momento della prima prescrizione.

I dati provenienti dal registro contenente i nomi dei pazienti trattati con isotretinoina (1980-9) sono stati collegati ai dati di registri di ricoveri ospedalieri e a quelli di mortalità (1980-2001). Per stabilire la data di inizio del trattamento è stata utilizzata la data di prescrizione; i pazienti sono stati considerati esposti al farmaco a partire dalla data della prima prescrizione e per il numero di giorni coperti dalla quantità prescritta. Nel caso di assenza di informazioni sul dosaggio somministrato (3,4% dei casi), sono state usate le dosi medie sesso-specifiche.

Il tempo totale di osservazione ha riguardato 17.197 persone per anno di osservazione nei tre anni precedenti il trattamento, 2.905 persone per anno di osservazione durante il trattamento e 87.120 persone per anno di osservazione dopo il trattamento.

Nel corso dello studio è stato effettuato, in 3 diverse finestre temporali (prima, durante e dopo il trattamento), un confronto tra il tasso di tentati suicidi nella coorte in studio e quello nella popolazione generale utilizzando il registro nazionale dei ricoveri ospedalieri; i dati sono stati stratificati per sesso, 5 fasce di età e tasso specifico per anno allo scopo di calcolare il numero atteso di eventi nella popolazione in studio in ciascuna finestra temporale.

L'analisi di coorte cross-over è stata condotta al fine di effettuare un confronto interno, nell'ambito della popolazione trattata, tra il tasso di tentati suicidi nell'anno precedente il trattamento e il tasso più elevato osservato durante o dopo il trattamento. Inoltre, è stata messa a confronto la popolazione dello studio di coorte con la popolazione generale, consentendo così una stima delle differenze del rischio di tentato suicidio, ed è stato effettuato un confronto interno nell'ambito della sola popolazione in studio al fine di valutare la differenza assoluta nel rischio prima, durante e dopo il trattamento con isotretinoina per acne grave. Un'ulteriore analisi è stata condotta per stimare il tasso di suicidi completi.

La principale misura di esito valutata è stata il tasso di incidenza standardizzato (calcolato dal rapporto tra numero di eventi osservati e numero di tentati suicidi attesi standardizzati per sesso, età ed anno) calcolato a partire dai tre anni precedenti, durante e fino a 15 anni dopo la fine del trattamento.

Nella coorte sono stati arruolati 5.756 pazienti di cui il 63% maschi (età media 22,3; DS 6,6). La durata media del trattamento è stata 6,0 mesi (DS 4,0) per i maschi e 6,1 mesi (3,9) per le femmine. La durata totale del trattamento è stata 1.819 anni-persona per i maschi e 1.091 per le femmine; >90% dei pazienti ha ricevuto un unico ciclo di trattamento.

Tra il 1980 e il 2001, il 2,2% dei pazienti (1,9% maschi; 2,7% femmine) è stato ricoverato almeno una volta per tentato suicidio, per un totale di 210 ricoveri registrati (1,6 per persona).



Il tasso di incidenza standardizzato, ricavato confrontando la coorte in studio con la popolazione generale, è aumentato gradualmente per il primo tentativo di suicidio da 0,89 (IC 95% 0,54-1,37) nei 3 anni precedenti il trattamento, a 1,36 (0,65-2,50) nell'anno precedente il trattamento, e per tutti i tentativi da 0,99 (0,65-1,44) nei 3 anni precedenti, a 1,57 (0,86-2,63) nell'anno precedente.

Il rischio è risultato maggiore nei 6 mesi successivi all'inizio del trattamento: 1,93 (1,08-3,18) per il primo tentativo e 1,78 (1,04-2,85) per tutti i tentativi. Infine, è stata osservata una diminuzione del tasso di incidenza standardizzato nei 3 anni successivi al trattamento: 0,97 (0,64-1,40) per i primi tentativi e 1,04 (0,74-1,43) per tutti i tentativi.

Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nella dose giornaliera prescritta o nella durata del trattamento tra le persone che hanno tentato il suicidio e la coorte in generale, tuttavia 14 pazienti (donne) che hanno tentato il suicidio dopo il trattamento avevano ricevuto  $\geq 2$  cicli di trattamento (24%; 13-35) rispetto ai pazienti mai ricoverati per tentato suicidio (9%, 8-10) ( $p < 0,001$ ).

I pazienti con un tentativo di suicidio precedente al trattamento ( $n=32$ ) non hanno mostrato un rafforzamento delle tendenze suicide durante o dopo il trattamento: 12 di questi pazienti hanno ritentato o compiuto il suicidio durante il *follow-up*. Al contrario, dei 14 pazienti con un primo tentativo di suicidio durante o entro sei mesi dalla fine del trattamento, 10 hanno ritentato o compiuto il suicidio durante il *follow-up* ( $p=0,034$ ).

Confrontando i tassi relativi all'anno precedente al trattamento (1,66/1000 anni-persona) con il tasso nei sei mesi successivi al trattamento (2,52/1000 anni-persona), la differenza di tasso più elevata è stata correlata ai primi tentativi di suicidio: 0,86 casi per 1000 anni-persona (da -0,78 a 2,50). Per tutti i tentativi, la differenza corrispondente era 0,40 (da -1,46 a 2,26) per 1000 anni-persona.

Nel 2001 sono stati registrati 17 suicidi tra i pazienti maschi (1 durante il trattamento e 2 nell'anno successivo) e 7 tra le donne (0,4%). Il tasso di mortalità standardizzato nei pazienti maschi suicidatisi nell'anno successivo al trattamento è stato 1,9 (0,4-5,4) mentre per le pazienti, negli 11 anni successivi al trattamento, è stato 1,8 (0,7-3,9).

Lo studio presenta alcuni limiti: scarsa precisione statistica, stima dell'esposizione all'isotretinoina basata sulle prescrizioni e non sull'uso reale, nessuna informazione sull'effetto sortito dal trattamento, eventuale perdita di pazienti al *follow-up*, sovrastima del rischio di suicidio nella popolazione generale dovuta a possibili casi di disoccupazione o separazione, disponibilità di soli dati relativi ai casi di tentato suicidio che hanno causato ricovero.

L'aumento del rischio di tentato suicidio nei 6 mesi successivi alla fine del trattamento con isotretinoina potrebbe giustificare un più stretto monitoraggio dei pazienti a rischio di suicidio per almeno un anno dopo la fine del trattamento.

Tuttavia, poiché l'acne grave rappresenta anch'essa un fattore di rischio, il rischio aggiuntivo dovuto al trattamento con isotretinoina non può essere stabilito con esattezza.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio, si sottolinea che l'acne, soprattutto quella di gravità tale da richiedere un trattamento con isotretinoina, non è una condizione banale, pertanto i dati ottenuti vanno considerati nell'ambito di un contesto di spiccato malessere psico-sociale associato alle cicatrici permanenti causate dall'acne stessa.

**Conflitto di interesse:** un autore ha dichiarato di compensi essere stato finanziato dallo *Swedish Research Council*. Gli autori dell'editoriale hanno fatto parte dell'*All About Acne*, un gruppo che riceve dei grant educazionali incondizionati da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** isotretinoina, suicidio, studio di coorte.

**Riferimenti bibliografici**

Sundstrom A et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish color study. *BMJ* 2010; 341: c5812; doi: 10.1136/bmj.c5812.

Magin P, Sullivan J. Suicide attempts in people taking isotretinoin for acne. *BMJ* 2010, 341: C5866; doi: 10.1136/bmj.c5866.

### **Estro-progestinici ed incidenza di cancro al seno e mortalità nelle donne in post-menopausa**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Lo studio WHI (*Women's Health Initiative*), un RCT sull'associazione estro-progestinica controllato verso placebo, dopo un periodo medio di trattamento di 5,6 anni (range 3,7-8,6) ed un follow-up medio di 7,9 anni, ha evidenziato un aumento dell'incidenza di cancro al seno nelle donne sottoposte alla terapia ormonale combinata (*vedi SIF-Farmaci in Evidenza n. 46 del 01-11-2009*).

I dati dello studio WHI sono stati utilizzati per stabilire gli effetti dell'associazione estro-progestinica sull'incidenza cumulativa di cancro al seno e sulla mortalità dopo un periodo medio di follow-up di 11 anni.

Lo studio ha arruolato, in 40 cliniche statunitensi, donne di 50-79 anni in post-menopausa, ad esclusione di quelle con anamnesi positiva per isterectomia, cancro al seno o con un'aspettativa di vita <3 anni.

Le pazienti già in trattamento con terapia ormonale sono state considerate eleggibili dopo un periodo di washout di 3 mesi. Al basale, l'assenza di cancro al seno doveva essere documentata da mammografia ed esami clinici.

Le pazienti (n=16.608) sono state randomizzate a ricevere 0,625 mg/die di estrogeni equini coniugati + 2,5 mg/die di medrossiprogesterone acetato (n=8.506) o placebo (n=8.102).

Le donne arruolate sono state contattate ad intervalli di 6 mesi per raccogliere informazioni cliniche e sottoposte a visita senologica e mammografia una volta all'anno durante la fase di intervento; in caso di risultati anomali il trattamento veniva interrotto fino alla loro risoluzione.

Al termine del trattamento attivo, le pazienti sono state incoraggiate a sottoporsi a mammografie e visite senologiche annuali.

La fase interventistica si è conclusa nel luglio 2002, dopo aver rilevato il danno netto associato al trattamento ormonale. Nella fase post-intervento, visite cliniche e follow-up sono proseguiti fino al marzo 2005, data originariamente fissata per la conclusione dello studio.

Nella fase di estensione (aprile 2005-agosto 2009), le donne che avevano fornito nuovamente il consenso (12.788/15.408 pazienti sopravvissute) hanno proseguito il follow-up per stabilire l'incidenza di cancro al seno.

Le principali misure di esito sono state l'incidenza di carcinoma mammario invasivo e la mortalità per cancro al seno.

Le caratteristiche cliniche e demografiche al basale erano sovrapponibili in entrambi i gruppi di trattamento, sia nella popolazione al basale che in quella che aveva nuovamente firmato il consenso. Le donne afferenti a quest'ultima popolazione erano leggermente più giovani e con più probabilità di razza caucasica, rispetto alle donne che non avevano nuovamente fornito il consenso.

Nell'analisi *intention to treat*, la terapia ormonale ha causato, rispetto al placebo, un incremento dell'incidenza di carcinoma mammario invasivo (385 casi [0,42% per anno] versus 293 casi [0,34%

per anno]; HR 1,25; IC 95% 1,07-1,46; P=0,004), con una maggiore frequenza di linfonodi positivi (23,7% versus 16,2%; HR 1,78; 1,23-2,58; p=0,03).

Nelle analisi per sottogruppo, non sono state riscontrate interazioni significative tra uso di terapia ormonale combinata ed incidenza di cancro al seno con età, massa corporea e Gail risk score (*ndr*: predittivo del rischio a 5 anni e del rischio cumulativo di cancro al seno).

Per le donne che non avevano mai fatto uso di estroprogestinici prima di entrare nello studio, l'HR per l'incidenza di cancro al seno era 1,16 (0,98-1,37) rispetto ad un HR di 1,85 (1,25-2,80) relativo alle donne che già erano ricorse alla terapia combinata (p=0,03 per l'interazione). Le donne con un uso precedente di terapia ormonale combinata  $\leq 1$  anno avevano un HR per l'incidenza di cancro al seno di 2,16 (1,15-4,24), mentre in caso di prima assunzione in coincidenza con la menopausa (<5 anni), l'aumento del rischio era presente, ma l'interazione non era significativa (p=0,08).

Nel gruppo randomizzato alla terapia combinata sono stati registrati più decessi per cancro al seno rispetto al gruppo placebo (25 [0,03% per anno] versus 12 [0,01% per anno]; HR, 1,96; 1,00-4,04; p=0,049), corrispondenti rispettivamente a 2,6 versus 1,3 decessi per 10.000 donne/anno.

Risultati simili sono stati ottenuti considerando la mortalità per tutte le cause dopo la diagnosi di cancro al seno: 51 decessi (0,05% per anno) nel gruppo sottoposto a terapia ormonale rispetto ai 31 decessi (0,03% per anno) nel gruppo placebo (HR 1,57; 1,01-2,48; p=0,045), corrispondenti a 5,3 versus 3,4 decessi per 10.000 donne/anno.

I punti di forza dello studio consistono in: disegno randomizzato in doppio cieco, coinvolgimento di una popolazione ampia ed etnicamente variegata, valutazione seriale di mammografia e visite senologiche, valutazione centralizzata delle diagnosi di cancro e lungo periodo di follow-up.

Tuttavia, lo studio presenta anche dei limiti: mancanza di informazioni relative alla terapia seguita per il cancro al seno, numero modesto di decessi nelle donne con malattia diagnosticata e difficoltà a stabilire l'effettiva causa di morte.

Per la mortalità da cancro al seno, l'ampiezza degli intervalli di confidenza con il limite inferiore prossimo ad 1, consiglia cautela nell'interpretazione dei risultati ottenuti.

L'uso di estro-progestinici è associato ad una maggiore incidenza di cancro al seno, con una più alta frequenza di linfonodi positivi.

Anche la mortalità per cancro al seno sembra essere aumentata dalla terapia ormonale combinata.

L'editoriale di accompagnamento allo studio, sottolinea tuttavia che esso non fornisce informazioni sul rischio di cancro al seno o di altri rischi legati a cicli di terapia più brevi, i cui effetti non sono stati testati in rigorosi RCT.

È quindi necessario stabilire se dosi più basse o cicli più brevi di terapia ormonale siano in grado di alleviare i sintomi della menopausa, senza aumentare il rischio di neoplasie.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da *National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health* e *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 seno, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Chlebowski RT et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010; 304:1684-92.

Bach PB. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. An uncertain trade-off. *JAMA* 2010; 304:1619-20.

**La politerapia aumenta il rischio di infertilità in donne affette da epilessia**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Nella gestione terapeutica della donna affetta da epilessia, la fertilità è una problematica molto dibattuta. Le donne epilettiche di età compresa tra 25 e 39 anni hanno una riduzione del 33% della fertilità rispetto alla popolazione generale (Wallace H et al. *Lancet* 1998;352:1970-3). Tuttavia, uno studio, basato su un campione più piccolo, non è riuscito a dimostrare alcuna associazione tra epilessia e infertilità se non in donne con ritardo mentale e altri stati di comorbidità (Olafsson E et al. *Neurology* 1998; 51:71-3). La difficoltà di gestire una donna in età fertile affetta da epilessia deriva sia dal fatto che la malattia stessa comporta alterazioni del sistema riproduttivo endocrino che dalla capacità di alcuni farmaci antiepilettici (FAE) di influenzare, attraverso un meccanismo di induzione enzimatica, il metabolismo di ormoni sessuali e interferire con il ciclo riproduttivo.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il rischio di infertilità in donne affette da epilessia inserite nel periodo pre-concezionale in un registro di epilessia e gravidanza; sono stati poi identificati i fattori di rischio predittivi di infertilità per questa popolazione selezionata.

Lo studio, di tipo prospettico, è stato condotto in una coorte di pazienti epilettiche inserite nel *Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy* (KREP) dello *Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology*, in India. Tale registro nasce nel 1998 con l'obiettivo di studiare in maniera prospettica le problematiche sulla fertilità nelle donne con epilessia e le malformazioni congenite dei loro figli. Nel registro sono inserite tutte le donne con epilessia registrate sia in fase pre-concezionale che in gravidanza.

Secondo i criteri di inclusione, sono state selezionate per lo studio le donne che: rientravano pienamente nella classificazione dell'*International League Against Epilepsy* per epilessia e sindrome epilettica, avevano avuto almeno una crisi convulsiva nei 5 anni precedenti o erano in trattamento con FAE ed erano state registrate nella fase pre-concezionale.

Tra tutte le donne epilettiche registrate tra il 1998 e il 2007 (N=1.291), sono state identificate solo quelle che alla data di registrazione erano nel periodo pre-concezionale e avevano almeno un anno di *follow-up* (N=375).

L'*outcome* principale era il concepimento. Per ogni paziente gravida erano disponibili i dettagli sulla gravidanza, sul parto e sulla malattia (frequenza delle crisi e FAE usato). In funzione dell'insorgenza dell'*outcome*, la coorte arruolata è stata distinta in due gruppi: gruppo fertile (GF), se durante il *follow-up* le donne entravano in gravidanza e gruppo non fertile (GI), in caso contrario.

Il rischio di infertilità è stato stimato tramite un'analisi di regressione logistica lineare. Al fine di valutare se età, livello di educazione ed esposizione a FAE fossero fattori predittivi è stata condotta un'analisi di regressione logistica multivariata. Infine, per valutare quanto i fattori predittivi potessero influenzare il profilo temporale del concepimento durante il *follow-up*, è stata condotta un'analisi di sopravvivenza (curva di Kaplan-Meier).

Le 375 donne individuate avevano un'età media di 25,8±4,3 anni e una durata media del *follow-up* di 997±1.122 giorni; il 39,5% delle pazienti presentava un'epilessia generalizzata, il 51,2% una forma parziale e per il 9,3% la malattia non era classificabile. Relativamente all'esposizione ai FAE, 14 donne non erano in trattamento, 211 erano in monoterapia, 86 in terapia con due FAE e 58 con ≥3 FAE; 6 pazienti sono state escluse dall'analisi perché non erano disponibili le informazioni sulla terapia. Durante il periodo di *follow-up*, il concepimento si è verificato in 231 donne (GF), quindi nel GI sono rimaste 144 donne. Queste ultime, avevano un'età più adulta, un livello di educazione più basso e una maggiore durata del *follow-up*.

In riferimento al non utilizzo, l'uso di FAE comportava un aumento del rischio di infertilità (OR 1,5; IC 95% 1,28-1,79). Rispetto a quelle in monoterapia, le pazienti in politerapia presentavano un

rischio maggiore di infertilità (1,3; 1,1-1,6;  $p < 0,001$ ). Il test di significatività indicava un aumento lineare del rischio di infertilità al crescere del numero di farmaci in terapia.

Relativamente alle singole molecole, è emerso un rischio significativo di infertilità associato all'uso di fenobarbital, sia in monoterapia (1,5; 0,9-2,4;  $p = 0,028$ ) che in politerapia (1,43; 1,09-1,87;  $p = 0,002$ ), fenitoina esclusivamente in politerapia (1,31; 1,02-1,68;  $p = 0,013$ ), ma non all'uso di valproato e altri FAE in studio.

Dall'analisi multivariata è emerso che età  $>25$  anni (1,32; 0,84-2,09;  $p=0,23$ ), basso livello di educazione ( $\leq 10$  anni di scolarità) (2,91; 1,82-4,65;  $p=0,001$ ) e terapia con  $\geq 3$  FAE (17,9; 2,14-149,48;  $p=0,008$ ) sono importanti fattori predittivi di rischio di infertilità, come confermato dal test di significatività (log-rank test).

L'analisi di sopravvivenza effettuata per ogni singolo fattore di rischio ha evidenziato una netta divergenza sul rischio di infertilità tra il 1° e il 2° anno di *follow-up*.

Fermo restando che il limite maggiore di questo studio è la mancanza di donne non affette da epilessia come gruppo di riferimento, è emerso che le donne epilettiche presentano un rischio significativo di infertilità quando esposte a più farmaci antiepilettici.

Farmaci induttori enzimatici come il fenobarbital sono associati ad un maggior rischio rispetto agli altri antiepilettici.

Caratteristiche demografiche, quali età avanzata e basso grado di educazione, sono ulteriori fattori predittivi del rischio di infertilità.

L'editoriale di accompagnamento richiama l'attenzione sul basso livello di educazione e sulla politerapia come fattori predittivi del rischio di infertilità. In entrambi i casi non può essere esclusa la presenza di un fattore di confondimento dovuto alla gravità della malattia (ndr: *confounding by severity*): infatti, l'epilessia refrattaria, che comporta sia una difficoltà oggettiva a raggiungere un livello culturale più alto sia un trattamento con più farmaci, potrebbe essa stessa compromettere la fertilità in donne che ne sono affette. Tuttavia, si sottolinea l'importanza del contributo fornito dallo studio sulla comprensione del rischio di infertilità nelle donne epilettiche, che ne dovrebbero essere informate, soprattutto in caso di difficoltà di concepimento.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato. Un autore è un editor di *Annals of Indian Academy of Neurology*. L'autrice dell'editoriale è una consulente della Pfizer ed è ha ricevuto finanziamenti dal NIH.

**Parole chiave:** antiepilettici, rischio di infertilità, studio prospettico di coorte.

#### Riferimenti bibliografici

Sukumaran SC et al. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy: *Neurology* 2010; 75:1351-5.

Pack AM. Infertility in women with epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 1316-7.

#### Integrazione di acido docosaesaenoico e declino cognitivo nella malattia di Alzheimer: i risultati di un RCT

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

L'acido docosaesaenoico (DHA) è un acido grasso omega-3, identificato come potenziale trattamento per la malattia di Alzheimer. Studi epidemiologici hanno dimostrato che il consumo di acidi grassi omega-3 riduce il rischio di malattia di Alzheimer e che il DHA modifica l'espressione di patologie Alzheimer-simili in modelli murini. La plausibilità dell'efficacia del DHA negli esseri umani è ulteriormente accompagnata dall'evidenza che il DHA è l'acido grasso a catena polinsaturata

maggiormente presente a livello cerebrale e che la sua concentrazione cerebrale varia con la dieta (negli USA l'assunzione media giornaliera di DHA con la dieta è di circa 70 mg, notevolmente inferiore ai dosaggi protettivi degli studi epidemiologici).

Il presente studio ha ipotizzato che supplementi di DHA possano rallentare il declino cognitivo e funzionale in soggetti con malattia di Alzheimer.

Lo studio, un RCT in doppio cieco, verso placebo, è stato condotto, tra novembre 2007 e maggio 2009, dall' *Alzheimer's Disease Cooperative Study* (un consorzio di strutture accademiche e private finalizzato allo studio della malattia di Alzheimer), con la partecipazione di 51 centri degli Stati Uniti.

Sono stati considerati eleggibili i pazienti con probabile malattia di Alzheimer con: 1) punteggio al *Mini-Mental State Examination* (MMSE) compreso tra 14 e 26; 2) stabilità clinica; 3) consumo medio di DHA  $\leq 200$  mg/die (come valutato da un breve questionario sulle abitudini alimentari); 4) mancata assunzione di supplementi di DHA o di altri acidi grassi omega-3.

Era criterio di esclusione l'assunzione di farmaci con effetti anticolinergici centrali o sedativi o di trattamenti sperimentali per la malattia di Alzheimer; l'impiego stabile ( $\geq 3$  mesi) di farmaci inibitori della colinesterasi o di memantina era consentito.

Il periodo di trattamento è stato di 18 mesi. Le visite di *follow-up* sono state programmate ogni 3 mesi e ad ogni visita sono stati valutati gli eventi avversi e l'aderenza al trattamento in studio.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere DHA (1 g/BID) o placebo, entrambi sotto forma di capsule.

*Outcome* coprimari erano il tasso di variazione dopo 18 mesi sulla scala cognitiva dell'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog) e sul *Clinical Dementia Rating* (CDR).

Gli *outcome* secondari includevano la variazione dei punteggi sulle scale MMSE, ADCS sulle attività di vita quotidiana (ADCS-ADL), *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) e *Quality of Life Alzheimer's Disease*.

La valutazione degli *outcome* è stata svolta al basale, a 6, 12 e 18 mesi, con l'eccezione del MMSE, che è stato ottenuto al basale e a 18 mesi.

Una sottopopolazione di soggetti è stata sottoposta a studi di *imaging* cerebrale (DHA: n=53; placebo: n=49) e dei marker del liquido cerebrospinale (DHA: n=29; placebo: n=15), eseguendo una risonanza magnetica cerebrale (MRI) o un prelievo del liquido cerebrospinale al basale e a 18 mesi.

Dei 555 soggetti individuati, 402 corrispondevano ai criteri di inclusione e sono stati quindi randomizzati al trattamento con DHA (n=238) o placebo (n=164).

Nel corso dei 18 mesi, 67 soggetti del gruppo DHA (28%) e 40 del gruppo placebo (24%) hanno sospeso il trattamento.

La concentrazione plasmatica di DHA nel gruppo in trattamento con DHA è aumentata da 3,18 peso percentuale al basale a 9,80 peso percentuale a 6 mesi, a 10,20 peso percentuale a 12 mesi ed a 9,82 peso percentuale a 18 mesi (207% di aumento,  $p < 0,001$ ); non è stata registrata alcuna variazione significativa nella concentrazione plasmatica di DHA nel gruppo placebo (3,13 peso percentuale al basale e 3,12 peso percentuale a 18 mesi).

In un sottogruppo di 44 partecipanti sottoposti al prelievo di liquido cerebrospinale, è stato registrato un aumento della concentrazione liquorale di DHA pari al 38% nel gruppo trattato (2,53 peso percentuale al basale, 3,46 peso percentuale a 18 mesi;  $p < 0,001$ ), ma non nel gruppo placebo (2,50 peso percentuale al basale e 2,17 peso percentuale a 18 mesi;  $p = 0,79$ ).

#### Outcome primari

Il tasso di variazione media del punteggio ADAS-cog dopo 18 mesi è stato di 8,27 punti (IC 95% 6,72-9,82 punti) per il gruppo placebo rispetto a 7,98 punti (6,51-9,45 punti) per il gruppo DHA. Il tasso di variazione del punteggio CDR dopo 18 mesi è stato di 2,93 (2,44-3,42) per il gruppo placebo rispetto a 2,87 (2,44-3,30) per il gruppo DHA.

#### Outcome secondari

La riduzione sulla ADCS-ADL è stata di 11,51 punti (9,57-13,45) dopo 18 mesi per il gruppo DHA rispetto a 10,43 punti (8,41-12,45) per il gruppo placebo.

Il valore di NPI è variato dopo 18 mesi di 2,93 punti (0,92-4,94 punti) nel gruppo DHA rispetto a 5,09 punti (2,49-7,69 punti) del gruppo placebo; non è stata riscontrata alcuna variazione del punteggio MMSE dal basale a 18 mesi (variazione di -3,70 [da -4,44 a -2,96] punti per il gruppo DHA rispetto a -4,04 [da -4,85 a -3,23] punti per il gruppo placebo; p=0,88).

Tra gli individui che hanno partecipato al sottostudio MRI, non è stata dimostrato alcun effetto del trattamento con DHA nei confronti della variazione di volume cerebrale totale, dei tassi di atrofia cerebrale, ippocampale sinistra, ippocampale destra e della dilatazione ventricolare.

#### Eventi avversi

Le percentuali di soggetti con almeno un evento avverso, evento avverso grave, ospedalizzazione e decesso sono risultate simili nei due gruppi.

Alla luce dei risultati ottenuti, l'assunzione di integratori di DHA non ha presentato alcun beneficio nei confronti del decadimento cognitivo e funzionale in soggetti con malattia di Alzheimer lieve-moderata, né tantomeno nei confronti del volume cerebrale, ippocampale o ventricolare e pertanto non ci sono evidenze per raccomandarla in questo *setting* di pazienti.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato dal *National Institute on Aging*; 2 autori sono dipendenti della *Martek Biosciences*, azienda produttrice dell'acido docosaesaenoico.

**Parole chiave:** acido docosaesaenoico (DHA), malattia di Alzheimer, RCT.

#### **Riferimento bibliografico**

Quinn JF et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1903-11.

#### **Efficacia dell'indacaterolo, un nuovo $\beta_2$ agonista per via inalatoria a lunga durata d'azione, 1 volta/die versus formoterolo 2 volte/die nella BPCO: lo studio INVOLVE (Indacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety)**

A cura del Dott.ssa Elisa Benetti

Il 30 novembre 2009 l'EMA ha approvato l'indacaterolo, un nuovo agonista  $\beta_2$  adrenergico per via inalatoria e a lunga durata d'azione "come terapia broncodilatatrice di mantenimento nell'ostruzione del flusso aereo in pazienti adulti con BPCO"\*.

L'indacaterolo ha caratteristiche uniche rispetto agli altri  $\beta_2$  agonisti in quanto presenta, oltre ad un profilo di tollerabilità vantaggioso, un rapido inizio (5 min) e una lunga durata d'azione (24h); questo consente un'unica somministrazione giornaliera. Si ritiene che il suo peculiare profilo farmacologico dipenda da un'efficace interazione recettoriale (attività intrinseca maggiore di quella del salmeterolo) e da un elevato grado di lipofilia (superiore a quella del formoterolo).

Inoltre, a differenza del salmeterolo, con cui condivide l'elevata lipofilia, a pH fisiologico l'indacaterolo si trova principalmente in forma zwitterionica (presenza contemporanea di carica positiva e negativa) e può quindi diffondere velocemente nei tessuti, condizione che, unita ad un

particolare tropismo della molecola per i *lipid-raft* della membrana cellulare (ne consegue una miglior trasduzione del segnale mediato dai recettori  $\beta_2$  adrenergici), ed alla sua maggiore attività intrinseca, determina un più rapido inizio e una più lunga durata d'azione (Rosethorne et al., *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*; 2010, 382: 255-63).

Le linee guida per il trattamento della BPCO raccomandano in pazienti con malattia moderata, grave o molto grave, l'uso iniziale di uno o più broncodilatatori a lunga durata d'azione e l'aggiunta di corticosteroidi per via inalatoria nei pazienti con frequenti esacerbazioni.

Lo studio INVOLVE, della durata di un anno, è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine dell'indacaterolo rispetto al placebo e al formoterolo. L'ipotesi primaria prevedeva che l'indacaterolo avesse, dopo 12 settimane di trattamento, un effetto maggiore del placebo su FEV<sub>1</sub> misurato 24 ore dopo la dose.

Sono stati arruolati pazienti di età  $\geq 40$  anni con diagnosi clinica di BPCO da moderata a grave e consumo di sigarette  $\geq 20$  pacchetti/anno, con FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore (salbutamolo 400  $\mu\text{g}$ )  $< 80\%$  e  $\geq 30\%$  e un rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC  $< 70\%$ .

Sono stati esclusi i pazienti con infezioni del tratto respiratorio o ospedalizzazione per esacerbazioni della BPCO nelle 6 settimane precedenti, che avessero assunto corticosteroidi orali o inalatori nel mese precedente, o con storia di asma.

Lo studio ha previsto un periodo di *run-in* di 2 settimane seguito da 52 settimane di trattamento in doppio cieco con pazienti randomizzati in rapporto 1:1:1:1 e stratificati a seconda che fossero fumatori correnti o ex; 1.732 pazienti sono stati randomizzati a indacaterolo 300  $\mu\text{g}/\text{die}$  (n=437) o 600  $\mu\text{g}/\text{die}$  (n=428) attraverso un inalatore a polvere secca a dose singola (SDDPI), formoterolo 12  $\mu\text{g}$  (n=435) 2 volte/die (dose terapeutica standard) somministrato con relativo SDDPI e placebo (n=432). I farmaci sono stati assunti la mattina (8:00-10:00, entrambi i farmaci) e la sera (20:00-22:00, solo il formoterolo). I pazienti sono stati forniti di salbutamolo da usare al bisogno, ma è stato chiesto loro di non assumerlo nelle 6 ore precedenti ogni visita. Non sono stati permessi altri broncodilatatori e corticosteroidi, tranne che per il trattamento delle esacerbazioni della BPCO.

I pazienti sono stati visitati ai giorni: 1, 2, 15, 29, 84, 85, 113, 168, 197, 253, 364 e 365. Le visite ai giorni 1, 2 e alle settimane 12 e 52 sono state effettuate in giorni consecutivi in modo da misurare un preciso valore di FEV<sub>1</sub>, basato sulla media di due misure effettuate 23 ore e 10 min e 23 ore e 45 min dopo la dose assunta al mattino. Ai pazienti è stato fornito un diario per la registrazione dei sintomi, dell'uso del salbutamolo, degli eventi avversi e del picco di flusso espiratorio (PEF).

Le esacerbazioni della BPCO sono state definite come l'inizio o il peggioramento di  $> 1$  sintomo respiratorio (dispnea, tosse, presenza di pus e volume dell'escreato, sibili) per  $> 3$  giorni consecutivi in aggiunta ad una documentata intensificazione dei trattamenti (ad es. steroidi sistemici, antibiotici o ossigeno) e/o ospedalizzazioni. Lo stato di salute (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) e la dispnea (indice basale e transizionale di dispnea, BDI/TDI) sono stati misurati al giorno 1 e alle settimane 4, 8, 12, 24, 44, 52.

L'*outcome* primario è stato valutare l'ipotesi che entrambe le dosi di indacaterolo fossero superiori al placebo nel loro effetto su FEV<sub>1</sub> dopo 12 settimane.

I principali *outcome* secondari di efficacia sono stati: i giorni di scarso controllo della BPCO, il punteggio totale di SGRQ e il tempo alla prima esacerbazione.

Altri *outcome* secondari di efficacia hanno compreso la spirometria, i punteggi di TDI e la percentuale di pazienti responsivi, la frequenza delle esacerbazioni e gli *end point* relativi ai dati riportati sui diari.

Gli *outcome* di sicurezza hanno incluso l'incidenza di eventi avversi e i valori clinicamente rilevanti di kaliemia ( $< 3,0$  mmol/l) e glicemia ( $\geq 9,99$  mmol/l). L'intervallo QTc è stato calcolato usando la formula Fridericia.



Per entrambe le dosi di indacaterolo il FEV<sub>1</sub> valutato alla settimana 12 superava di 170 ml quello relativo al placebo ( $p < 0,001$ ) e di 100 ml quello relativo al formoterolo ( $p < 0,001$ ). Nel restante periodo di studio la differenza tra indacaterolo e placebo si è mantenuta, mentre quella tra formoterolo e placebo si è ridotta. Il FEV<sub>1</sub> 5 min post-dose al giorno 1, rispetto al placebo, è aumentato di 130 ml (IC 95% 110-150) con indacaterolo 300 µg, di 150 ml (140-170) con indacaterolo 600 µg e di 140 ml con formoterolo (per tutti i confronti  $p < 0,001$  *versus* placebo). Misure seriali di FEV<sub>1</sub> hanno mostrato un effetto significativo dell'indacaterolo rispetto al placebo ad ogni *time point* a 24 ore post-dose.

Entrambe le dosi di indacaterolo sono risultate superiori al placebo per tutti gli *end point* secondari. Il tempo alla prima esacerbazione della BPCO era migliorato con tutti i trattamenti, sebbene ci siano stati troppi pochi eventi per calcolare il tempo libero dagli stessi. Sia indacaterolo che formoterolo hanno aumentato il punteggio TDI, con una differenza tra indacaterolo e placebo vicina o superiore ad 1 punto (minima differenza significativa a livello clinico). Il punteggio TDI era significativamente maggiore con l'indacaterolo che con il formoterolo alla settimana 12, ma non alla 52. Alla settimana 12, il 63% e il 58% dei pazienti trattati rispettivamente con indacaterolo 300 µg e 600 µg hanno ottenuto un aumento clinicamente rilevante di  $\geq 1$  nel punteggio TDI, rispetto al 40% dei pazienti randomizzati a placebo e al 53% di quelli trattati con formoterolo ( $p < 0,01$  per indacaterolo 300 µg *versus* formoterolo).

Gli *outcome* di efficacia basati sui dati raccolti nei diari erano in genere significativamente superiori con indacaterolo e formoterolo rispetto al placebo, con differenze significative tra i due farmaci a favore dell'indacaterolo per quanto riguarda l'uso di salbutamolo al bisogno, le notti senza risvegli e il PEF.

Il peggioramento della BPCO e la comparsa di rinofaringiti sono stati gli unici eventi avversi riportati in  $>10\%$  di pazienti in ogni gruppo. La maggior parte dei casi di peggioramento della BPCO è stata di gravità lieve o moderata così come tutti i casi di rinofaringite. Il 19,1% dei pazienti trattati con indacaterolo ad entrambe le dosi ha manifestato tosse nei 5 min seguenti la somministrazione del farmaco, rispetto allo 0,8% di quelli trattati con formoterolo e all'1,8% del gruppo placebo. La tosse iniziava tipicamente entro 15 s dall'inalazione dell'indacaterolo, aveva una durata media di  $\leq 12$  s e non era associata a broncospasmo; in nessun caso ha aumentato la frequenza di interruzione dello studio.

Questo studio ha dimostrato che la broncodilatazione indotta da indacaterolo 300 µg o 600 µg somministrato 1 volta/die persiste per 24 ore. L'effetto è risultato indipendente dall'età, dalla gravità dell'ostruzione delle vie aeree e dal fumo ed era accompagnato da significativi miglioramenti, rispetto al placebo, nella dispnea e nelle condizioni di salute, nel tempo alla prima esacerbazione, nell'uso del salbutamolo al bisogno. L'effetto dell'indacaterolo su FEV<sub>1</sub> rispetto al placebo ha superato sia il limite prespecificato come clinicamente significativo (120 ml), sia il range proposto come minima differenza significativa (100-140 ml). Inoltre la differenza di 100 ml nel FEV<sub>1</sub> valutato dopo 12 settimane tra indacaterolo e formoterolo è stata rilevata di primo mattino, quando i pazienti generalmente avvertono un peggioramento dei sintomi della BPCO. Il periodo di 12 settimane è stato scelto perché è il periodo minimo richiesto per dimostrare l'efficacia di un farmaco su FEV<sub>1</sub> al fine della registrazione e per minimizzare l'impatto del *dropout* di pazienti durante l'ultimo periodo di uno studio di 52 settimane. L'indacaterolo ha mantenuto il suo significativo effetto broncodilatatore per l'intera durata lo studio.

L'incidenza di eventi avversi è stata simile tra i diversi gruppi di trattamento e quelli tipicamente riconducibili alla stimolazione  $\beta_2$  sono stati rari. L'aumento dell'intervallo QTc è stato osservato molto raramente ed è stato più frequente con la dose maggiore di indacaterolo, suggerendo così che il farmaco abbia un potenziale aritmogeno molto basso. È importante sottolineare che anche la somministrazione di indacaterolo 600 µg/die per un anno non ha destato preoccupazioni riguardo al

profilo di sicurezza. Questi dati indicano un buon rapporto tra *outcome* di efficacia ed effetti collaterali.

L'indacaterolo 1 volta/die, ha un effetto broncodilatatore che dura 24 h, migliora molti *outcome* clinici in misura maggiore rispetto ad un  $\beta_2$  agonista *long-acting* somministrato 2 volte/die in pazienti con BPCO moderata o grave.

L'indacaterolo può essere un'utile alternativa ai broncodilatatori già noti per iniziare una regolare terapia o in quei pazienti che richiedono la combinazione di 2 farmaci, in aggiunta ad un broncodilatatore colinergico a lunga durata d'azione.

L'indacaterolo ha dato benefici superiori al formoterolo, senza perdita di efficacia nell'anno di trattamento e con un favorevole profilo di sicurezza.

*\* In Italia attualmente l'indacaterolo è disponibile come polvere per inalazione contenuta in capsule rigide da 150 e 300  $\mu$ g.*

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Novartis Pharma AG.

**Parole chiave:** indacaterolo, BPCO, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Dahl R. et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-9.

---

### - Dispositivi medici in evidenza -

---

#### Studio clinico controllato randomizzato sull'efficacia della sedazione controllata dal paziente versus quella controllata dal medico in un Dipartimento di Emergenza

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

Nei Dipartimenti di Emergenza (DE), la sedazione è spesso impiegata in procedure brevi e dolorose quali riduzione di fratture o dislocazioni e cardioversione elettrica. Il propofol è un sedativo-ipnotico con diversi vantaggi rispetto ad altri farmaci in quanto presenta rapida insorgenza d'azione, rapida scomparsa dell'effetto, effetti antiemetici e un alto grado di gradimento da parte del paziente. La sedazione controllata dal paziente è una tecnica usata per ottimizzare la dose del farmaco e ridurre eventi di ipersedazione in situazioni di sedazione moderata non profonda, poiché si basa sulla capacità del paziente di percepire il proprio dolore e regolare di conseguenza il dosaggio di agenti analgesici e sedativi secondo le proprie necessità.

Scopo dello studio è stato determinare dose, profondità di sedazione, reazioni avverse, tempo di recupero, benefici percepiti dal medico e dal paziente in un gruppo di soggetti sottoposti a procedure di breve durata, ma fortemente dolorosi in un DE.

È stato condotto uno studio randomizzato controllato (in aperto) in due centri, *Department of Emergency Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital*, e *Burns, Trauma and Critical Care Research Centre - University of Queensland* (Brisbane, Australia), che servono una popolazione di circa 1,8 milioni di abitanti con circa 70.000 ricoveri di emergenza all'anno. Il *bias* di non cecità dello studio è stato minimizzato mantenendo segreto il trattamento assegnato al paziente fino al suo consenso ed arruolamento.

I criteri di inclusione sono stati: richiesta di procedura/intervento con sedazione moderata; assenza di intolleranza o allergia al propofol o suoi eccipienti (derivati da uova o semi di soia); assenza di stato di gravidanza, disabilità fisiche, problemi cognitivi e di comunicazione; età >16 anni.

I soggetti sono stati randomizzati e suddivisi in due gruppi: sedazione controllata dal medico (*emergency physician-controlled sedation*, EPCS) e sedazione controllata dal paziente (PCS). Nel gruppo EPCS la sedazione è stata eseguita con propofol a dosaggi determinati dal medico, mentre nel gruppo PCS è stata ottenuta dal paziente grazie ad un suo diretto controllo sulla pompa di infusione (Master PCA Pump, Fresenius Kabi, Homberg, Germania). Come suggerito dall'*Australian Emergency Physicians* sono stati somministrati un bolus iniziale di 0,75 mg/kg (o 0,5 mg/kg in pazienti di età >65 anni) e poi successivi incrementi di 20 mg ad intervalli di 1 min.

Come misure di *outcome* sono stati registrati i seguenti valori: dose totale di propofol/peso paziente; profondità della sedazione e tempi di recupero, eventi avversi, facilità della procedura e gradimento del paziente.

Nei 12 mesi tra dicembre 2007 e dicembre 2008, sono stati selezionati 307 soggetti ed arruolati nello studio 166 pazienti (PCS n=80; EPCS n=86). La dose totale di propofol nel gruppo PCS (mediana=1,36 mg/kg, distanza interquartile [IQR]=1,05-1,89 mg/kg) è stata leggermente più bassa rispetto a quella del gruppo EPCS (mediana=1,60 mg/kg, IQR=1,16-2,14 mg/kg), ma senza differenze statisticamente significative (differenza mediana=-0,15 mg/kg; IC 95%=-0,33-0,05 mg/kg; P=0,14). Possibili fattori che hanno portato ad un'assenza di differenze di dosaggio fra i due gruppi sono stati: a) effetto Hawthorne, cioè la dose somministrata dai medici (gruppo EPCS) è stata condizionata dall'osservazione della dose controllata dai pazienti (gruppo PCS); b) cosomministrazione di fentanyl in entrambi i gruppi (71% EPCS; 63% PCS) che potrebbe aver portato ad una riduzione del dosaggio di propofol. Infatti, solo nei soggetti del gruppo EPCS la presenza di fentanyl ha determinato una riduzione del 28% della dose di propofol.

Non è emersa nessuna differenza tra i due gruppi per quanto concerne reazioni avverse e loro trattamenti, tempi di recupero, gradimento, successo e facilità delle procedure, sebbene il 15% dei pazienti del gruppo PCS abbia richiesto dosi di sedativo aggiuntive somministrate dai medici.

Pur avendo lo studio delle limitazioni come ad esempio la non cecità e un numero di pazienti arruolati troppo basso per evidenziare l'insorgenza di reazioni avverse, è stato dimostrato che la PCS è un'alternativa efficace a EPCS in procedure condotte in ED dove è richiesta una sedazione moderata.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da un grant della *Queensland Emergency Medicine Research Foundation*.

**Parole chiave:** propofol, emergenza, sedazione.

#### Riferimento bibliografico

Bell A et al. A randomized controlled trial comparing patient-controlled and physician-controlled sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010;56:502-8.

#### Eventi avversi del laser frazionato ad anidride carbonica. Una revisione di 373 trattamenti

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Sebbene l'efficacia del ringiovanimento con anidride carbonica frazionata nel trattamento di cicatrici da acne, danni da radiazioni ultraviolette e rughe è stata ampiamente documentata, la valutazione delle reazioni avverse e degli effetti collaterali è, a tutt'oggi, limitata.

Il presente studio è stato condotto per determinare le più frequenti reazioni avverse e la loro incidenza.

A tal scopo è stata condotta una revisione retrospettiva di 373 interventi consecutivi di laser frazionato ad anidride carbonica (ActiveFX e DeepFX, Lumenis, Santa Clara, CA) eseguiti su 287 pazienti da 4 medici californiani nei loro studi tra il 2 gennaio 2006 ed il 15 aprile 2008. Le aree trattate sono state: faccia, mani, petto e collo; ogni area trattata è stata considerata come singolo trattamento. La maggioranza dei pazienti trattati aveva una cute, secondo la classificazione Fitzpatrick, di tipo II o III (95%), solo il 5% aveva una cute di tipo IV.

Prima della procedura, ai pazienti veniva richiesto di astenersi dall'esposizione al sole e di presentarsi allo studio medico 1 h prima del trattamento senza *makeup*, creme o lozioni sui siti di trattamento. L'anestesia, 45 minuti prima del trattamento, è stata ottenuta con una crema a base di lidocaina e tetracaina, entrambe al 7%. Il trattamento con laser frazionato ad anidride carbonica da 10.600 nm è stato veicolato utilizzando un refrigerante forzato simultaneo (Zimmer Medizinsystem, Irvine, CA). La densità applicata è stata compresa tra 1 e 3, in base alla regione trattata ed al paziente ( $\pm 10\%$  di sovrapposizione); il flusso è stato compreso tra 60 e 125  $\text{mJ}/\text{cm}^2$  (100  $\text{mJ}/\text{cm}^2$  in media).

Nei 4 giorni successivi al trattamento è stato richiesto ai pazienti di astenersi dall'esposizione al sole, usare compresse fredde per ridurre la tumefazione, applicare acqua termale per raffreddare la cute, lavare la zona due volte al giorno con un detergente delicato ed applicare uno strato sottile di linimento idratante. In seguito, è stato richiesto ai pazienti di utilizzare una leggera crema antiarrossamento. Nelle 4 settimane successive è stato proibito l'uso di creme a base di acido glicolico o retinoidi o prodotti esfolianti. I pazienti sono stati visitati 24 h dopo il trattamento, quindi 4 settimane dopo, e sono stati seguiti per almeno 6-9 mesi (*follow-up* mediano 7,2 mesi).

Le reazioni sono state identificate ed analizzate in termini di insorgenza, durata e trattamento attraverso revisione delle cartelle cliniche ( $n=275$ ), interviste telefoniche ( $n=12$ ) ed *e-mail* ( $n=1$ ).

In totale sono state riscontrate 47 reazioni avverse (12,6%) in 40 pazienti (13,9%). Le più frequenti sono state: allergie o dermatiti da contatto (4,6%), eruzioni acneiformi (3,5%), eritema prolungato (definito come eritema facciale per oltre 4 giorni o eritema del collo o toracico per oltre 7 giorni: 1,1%) ed eruzione da *herpes simplex* (1,1%).

I parametri del trattamento non sono risultati correlati a nessuna complicanza o aumento della sua frequenza. I pazienti con storia di eruzioni acneiformi sono risultati più suscettibili ad eruzione post-trattamento, mentre quelli con 3 trattamenti simultanei erano più suscettibili a complicanze. Il 13,6% dei pazienti con 2 trattamenti simultanei ed il 37,5% di quelli con 3 trattamenti simultanei hanno manifestato reazioni avverse; a causa delle molteplici aree trattate alcuni hanno manifestato reazioni avverse multiple. I 24 pazienti che hanno ricevuto successivi trattamenti addizionali hanno manifestato 3 documentate reazioni avverse (12,5%).

Tra i limiti dello studio gli autori riportano: la mancanza di differenti tipi di cute secondo la classificazione Fitzpatrick, l'incapacità di valutare una ritardata iper- o ipo-pigmentazione a causa della durata del *follow-up* e la natura retrospettiva dello studio che può risultare affetto da *recall bias*.

I risultati dello studio dimostrano che il trattamento della cute con laser frazionato ad anidride carbonica è associato ad una frequenza relativamente bassa di reazioni avverse, frequenza che risulta aumentata in caso di trattamenti concomitanti su diverse aree del corpo.

Quando i trattamenti sono distanziati di almeno 6 settimane, l'aumento del rischio risulta invariato. Le reazioni avverse sono risultate temporanee e non hanno causato cicatrici a lungo termine.

Alla luce del profilo di sicurezza, il trattamento ablativo con laser frazionato dovrebbe essere considerato di prima linea per le cicatrici da acne, il fotoringiovanimento, le rughe ed il

ringiovanimento cutaneo.

**Conflitto di interesse:** uno degli autori è consulente ed azionista di Lumenis.

**Parole chiave:** dispositivi medici, laser terapia, anidride carbonica.

**Riferimento bibliografico**

Campbell TM, Goldman MP. Adverse events of fractionated carbon dioxide laser: review of 373 treatments. *Dermatologic Surg* 2010; 36: 1645-50.

**Outcome a lungo termine dopo impianto di stent versus intervento di bypass per arteriopatia a livello della coronaria principale sinistra non protetta: risultati a 10 anni per gli stent metallici e a 5 anni per quelli medicati dal registro ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization)**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Nei pazienti con arteriopatia a livello della coronaria principale sinistra (*left main coronary artery*, LMCA) non protetta, l'intervento percutaneo coronarico (PCI) è gravato da limiti tecnici e dal rischio di chiusura acuta o tardiva per trombosi o restenosi. Pertanto, le linee guida attuali raccomandano come trattamento standard l'intervento di bypass (CABG).

Tuttavia, il miglioramento delle tecniche di intervento e la terapia farmacologica aggiuntiva hanno portato alla rivalutazione del ruolo del PCI. In particolare, l'impianto di *stent* medicati (*drug-eluting stent*, DES) riduce significativamente l'incidenza di restenosi e di ripetuta rivascolarizzazione, ampliandone l'applicazione in tali pazienti. Pur essendo stato osservato che, nei soggetti con patologia a livello di LMCA non protetta, l'impianto di *stent* offre maggiori benefici rispetto a CABG, non sono disponibili dati sugli *outcome* in pazienti con PCI o CABG seguiti per 5 e 10 anni.

Nello studio sono state messe a confronto la sicurezza e l'efficacia a lungo termine (oltre 5 anni) dell'impianto di *stent* e dell'intervento di bypass in pazienti con patologia a livello di LMCA non protetta.

La popolazione in studio era costituita da due coorti: 1) pazienti sottoposti a impianto di *stent* metallici (*bare-metal stent*, BMS) e concomitante CABG seguiti per 10 anni; 2) pazienti sottoposti a impianto di DES e concomitante CABG seguiti per 5 anni nell'ambito del registro ASAN-MAIN; uno studio retrospettivo, in un singolo centro, disegnato per valutare gli effetti dell'impianto di *stent* e di CABG in pazienti con patologia a livello di LMCA nel "mondo reale".

Nella coorte seguita per 10 anni, sono stati reclutati i pazienti consecutivi con patologia a livello di LMCA non protetta (definita come stenosi >50%) sottoposti ad impianto di BMS o CABG nell'*Asan Medical Center* (Seul, Corea) nel periodo compreso tra l'1 gennaio 1995 e il 30 aprile 1999 con un *follow-up* esteso fino al 31 maggio 2009, al fine di garantire che tutti i pazienti potessero fornire informazioni per un *follow-up* di almeno 10 anni.

Nella coorte seguita per 5 anni, sono stati reclutati i pazienti consecutivi con patologia a livello di LMCA non protetta sottoposti ad impianto di DES o CABG, nel periodo compreso tra l'1 gennaio 2003 e il 31 maggio 2004, con un *follow-up* esteso fino al 30 giugno 2009, al fine di garantire che tutti i pazienti potessero fornire informazioni per un *follow-up* di almeno 5 anni.

Sono stati esclusi i pazienti con un precedente CABG, quelli sottoposti a concomitante intervento chirurgico a livello valvolare o aortico e quelli con infarto miocardico (IM) con innalzamento del tratto ST o con shock cardiogeno.

I pazienti sono stati sottoposti a PCI, invece di CABG, in base alla preferenza del paziente o del medico o all'elevato rischio associato a CABG. La scelta del tipo di DES (medicato con sirolimus,

Cypher, Cordis, Johnson & Johnson, o con paclitaxel, Taxus, Boston Scientific) era a discrezione dell'operatore. A tutti i pazienti sottoposti a PCI è stata prescritta una terapia con aspirina più ticlopidina (dose da carico 500 mg) o clopidogrel (dose da carico 300 o 600 mg) prima o durante l'intervento. Dopo la procedura, la terapia con aspirina è stata continuata in modo permanente.

Ai pazienti trattati con BMS è stata prescritta ticlopidina (250 mg bid) per almeno 1 mese, mentre i pazienti con impianto di DES sono stati trattati con clopidogrel (75 mg/die) per almeno 6 mesi, a prescindere dal tipo di DES. Il trattamento oltre questa durata era a discrezione del medico.

Gli *outcome* primari di sicurezza includevano la mortalità e un *end point* composito di mortalità, IM con onda Q e stroke. L'*outcome* primario di efficacia era rappresentato dalla rivascolarizzazione del vaso target (*target vessel revascularization*, TVR).

Il *follow-up* clinico dopo PCI e CABG è stato raccomandato ad 1 mese, 6 mesi e 1 anno e poi annualmente. Nei pazienti con PCI, il *follow-up* angiografico è stato raccomandato 6-10 mesi dopo la procedura, tranne che nei soggetti ad elevato rischio di complicanze della procedura e senza sintomi o segni di ischemia. Nei pazienti con CABG, il *follow-up* angiografico è stato raccomandato solo se erano presenti sintomi o segni ischemici durante il *follow-up*. Per la validazione dei dati, sono state registrate le informazioni sullo stato vitale fino al 31 maggio 2009, per la coorte seguita per 10 anni, e fino al 30 giugno 2009, per la coorte seguita per 5 anni.

Tra gennaio 1995 e aprile 1999, nella coorte seguita per 10 anni sono stati inclusi 350 pazienti con patologia a livello di LMCA non protetta (100 trattati con BMS e 250 con CABG). Tra gennaio 2003 e maggio 2004, nella coorte seguita per 5 anni sono stati reclutati 395 pazienti con patologia a livello di LMCA non protetta (176 trattati con impianto di DES e 219 con CABG).

Nella coorte seguita per 10 anni, la completa rivascolarizzazione è stata raggiunta nel 67% dei pazienti con BMS *vs* 83% con CABG ( $p=0,001$ ), mentre nella coorte seguita per 5 anni è stata ottenuta nel 71,6% dei pazienti con DES *versus* 80,4% con CABG ( $p=0,04$ ). Nel gruppo con DES, sono stati utilizzati esclusivamente *stent* medicati con sirolimus e in quasi il 90% dei pazienti l'impianto dello *stent* è stato guidato da ecografia intravascolare (IVUS).

Tra i due gruppi non sono state osservate differenze nei tassi singoli di mortalità intraospedaliera, IM, stroke e TVR. Tuttavia, nel gruppo con CABG, è stata osservata un'incidenza superiore statisticamente significativa dell'*outcome* composito di mortalità, IM con onda Q e stroke rispetto al gruppo con impianto di *stent*, a prescindere dal tipo di *stent*.

Nella coorte di *follow-up* seguita per 10 anni, i dati completi per gli eventi clinici maggiori sono stati ottenuti nel 96,9% della coorte totale (96% nel gruppo con BMS *versus* 97,2% nei pazienti con CABG), mentre in quella seguita per 5 anni i dati sono stati ottenuti nel 97,2% della coorte totale (97,7% nel gruppo con DES *versus* 96,8% nei pazienti con CABG).

Rispetto al gruppo con CABG, nei pazienti con PCI, sono risultati statisticamente inferiori i tassi osservati (non aggiustati) a lungo termine di mortalità e dell'*outcome* composito di mortalità, IM con onda Q e stroke, mentre l'incidenza di TVR era superiore. Nel gruppo con DES, sono stati osservati 3 casi di trombosi certa e 2 di trombosi possibile.

Dopo 5 anni di *follow-up*, l'incidenza cumulativa di trombosi certa o probabile era pari a 1,8%. Tra i pazienti con trombosi certa o probabile, sono stati osservati 1 caso di trombosi acuta, 1 di trombosi subacuta e 1 di trombosi molto tardiva (4,3 anni dopo la procedura). I casi di trombosi acuta e subacuta erano in trattamento con duplice terapia antiaggregante al momento degli eventi trombotici, mentre il caso di trombosi molto tardiva è insorto 2 mesi più tardi, dopo che tutta la terapia antiaggregante era stata interrotta.

Dopo aggiustamento, nella coorte seguita per 10 anni, è stato osservato un rischio a lungo termine simile nei due gruppi in termini di mortalità e di *outcome* composito di mortalità, IM con onda Q e stroke, mentre il rischio di TVR è risultato superiore nel gruppo con PCI. Questi risultati erano compatibili con quelli osservati nella coorte seguita per 5 anni.

Lo studio è gravato da alcuni limiti. Innanzitutto, si tratta di uno studio osservazionale, per cui la scelta del trattamento era a discrezione del medico o del paziente. Pur avendo effettuato l'aggiustamento secondo i *bias* di selezione e i fattori di confondimento, non c'è stato modo di eliminare i *bias* causati dall'influenza dei fattori non misurati o dalla presenza di pazienti ritenuti non eleggibili per una delle procedure. Inoltre, l'analisi non era in grado di rilevare differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento in termini di mortalità e di *outcome* compositi gravi né è stato possibile valutare il rischio a lungo termine di trombosi dello *stent* a causa del numero limitato di eventi.

Il rischio chirurgico medio della popolazione esaminata era basso e, infine, le peculiarità della pratica clinica, così come l'esperienza specifica dei cardiologi e dei cardiocirurghi nel contesto in cui è stato svolto lo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri istituti e medici, limitando così la riproducibilità di questi risultati in altri ambiti.

Durante 10 anni di *follow-up* con *stent* metallici e 5 anni con *stent* medicati, in pazienti con arteriopatia a livello della coronaria principale sinistra non protetta, l'impianto di *stent* e l'intervento di bypass sono risultati associati a tassi simili di mortalità e di *end point* composito di mortalità, infarto miocardico con onda Q e stroke.

Inoltre, è stata osservata un'incidenza superiore di rivascolarizzazione del vaso target in pazienti sottoposti a PCI rispetto a quelli con CABG.

**Conflitto di interesse:** nessuno riportato.

**Parole chiave:** *stent*/bypass, coronaropatia, studio di coorte.

#### Riferimento bibliografico

Park DW et al. Long-term outcomes after stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN–MAIN (ASAN Medical Center–Left MAIN Revascularization) Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: 1366-75.



**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).

**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 Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola D’Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) 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 Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Martina Pavanetto (Università di Padova) Dott.ssa Alessandra Pergola (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. 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)

---

**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 redazione 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.