



Newsletter numero 73 del 01.02.2011

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

- Sicurezza cardiovascolare degli antinfiammatori non steroidei: una network metanalisi
- Antidepressivi e rischio cardiovascolare: i risultati dello *Scottish Health Survey*
- Trattamento antidiabetico e rischio di ospedalizzazione per infarto del miocardio: uno studio caso-controllo danese
- Mortalità da tutte le cause in pazienti con insufficienza cardiaca: confronto tra candesartan e losartan
- Aliskiren in associazione ad amlodipina come strategia iniziale per il controllo dell'ipertensione: i risultati dello studio ACCELERATE (*Aliskiren and the Calcium ChannEL BlockER Amlodipine Combination as Initial TreatmEnt Strategy for Hypertension*)
- Trattamento dell'otite media acuta nei bambini sotto i 2 anni
- Terapia antimicrobica nell'otite media acuta: i risultati di un RCT
- L'otite media acuta è una malattia trattabile?
- Implicazioni della complessità terapeutica sull'aderenza alle terapie cardiovascolari

- Dispositivi medici in evidenza -

- Impianto di *stent* medicati versus *stent* metallici a livello delle arterie coronarie di grosso calibro: i risultati dello studio BASKET-PROVE (*Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial-Prospective Validation Examination*)
- Valutazione comparativa delle performance dell'impalcatura vascolare biorassorbibile a eluizione di everolimus attraverso la tomografia a coerenza ottica
- Il nuovo design di *stent* ureterale non migliora la qualità della vita: uno studio randomizzato controllato

Sicurezza cardiovascolare degli antinfiammatori non steroidei: una network metanalisi

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) sono da ritenersi i capisaldi della terapia antalgica dell'osteoartrosi o di altre condizioni dolorose. Nel 2004, il rofecoxib, un inibitore selettivo della ciclossigenasi-2 (COX 2), è stato ritirato dal commercio in seguito alla pubblicazione di uno studio randomizzato che aveva dimostrato un aumento del rischio cardiovascolare associato con il farmaco, confermato da altri studi e da una metanalisi (*Bresalier RS et al. N Engl J Med 2005;352:1092-102; Juni P et al. Lancet 2004;364:2021-9*). Il dibattito sulla sicurezza cardiovascolare ha successivamente coinvolto non solo gli altri inibitori selettivi della COX 2, ma anche i FANS tradizionali (*McGettigan P, Henry D. JAMA 2006;296:1633-44*). Più recentemente, la FDA non ha approvato l'etoricoxib a causa del suo inadeguato profilo rischio-beneficio (*Avorn J. N Engl J Med 2007; 357: 633-5*).

Diverse metanalisi standard non sono state in grado di fornire conclusioni definitive al dibattito in corso poiché non hanno integrato in un'unica analisi tutti i trial randomizzati disponibili.

La network metanalisi, invece, permette un'analisi unificata e coerente di tutti gli RCT che confrontano FANS testa a testa o con il placebo, rispettando pienamente la randomizzazione (mediante il modello Bayesian *random effect*).

Nella fattispecie, questa network metanalisi ha analizzato la sicurezza cardiovascolare dei FANS integrando tutte le evidenze dirette e indirette disponibili.

Sono stati considerati gli RCT che confrontavano qualsiasi FANS con altri principi attivi della stessa classe terapeutica, paracetamolo o placebo per qualunque condizione patologica.

Per essere inclusi nella metanalisi, gli studi dovevano presentare almeno due bracci con almeno 100 anni-paziente di follow-up. Nel caso di trial con diversi bracci, sono stati inclusi solo i bracci con 100 anni-paziente di follow-up. Gli studi sul cancro sono stati esclusi.

Il limite predefinito di stima del rate ratio è stato di 1,3 che era stato utilizzato come margine di non inferiorità nel MEDAL programme (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term. Cannon CP et al. Lancet 2006; 368: 1771-81*).

La ricerca bibliografica, aggiornata fino al luglio 2009, è stata condotta su database, atti di congressi, registri degli studi e sul sito web della FDA. Per i dati mancanti sono stati contattati direttamente gli autori degli studi primari e le ditte produttrici dei FANS oggetto del lavoro (Pfizer, Merck, Novartis).

L'*outcome* primario della metanalisi era l'infarto del miocardio fatale e non fatale. Gli *outcome* secondari comprendevano lo stroke emorragico o ischemico fatale o non fatale, la mortalità cardiovascolare, la mortalità da cause non note e da ogni causa, e l'*outcome* composito *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (infarto del miocardio non fatale, stroke non fatale o mortalità cardiovascolare).

La metanalisi ha incluso 31 RCT che avevano valutato 7 diversi FANS (naprossene, ibuprofene, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib e lumiracoxib). In totale, l'analisi dell'*outcome* primario ha incluso 116.429 pazienti con 117.218 anni-paziente di follow-up.

Infarto del miocardio

Per naprossene, diclofenac ed etoricoxib, quando confrontati a placebo, non sono state rilevate evidenze di un aumento del rischio di infarto del miocardio. Tutti gli altri principi attivi, rispetto a placebo, sembravano invece associati ad un incremento del rischio.

I rate ratio stimati erano >1,3 per ibuprofene (1,61; IC 95% 0,50-5,77), celecoxib (1,35; 0,71-2,72), rofecoxib (2,12; 1,26-3,56) e lumiracoxib (2,00; 0,71-6,21).

Stroke

Tutti i farmaci sembravano essere correlati ad un aumento del rischio rispetto a placebo. I rate ratio stimati erano >1,3 per naprossene (1,76; 0,91-3,33), ibuprofene (3,36; 1,00-11,60), diclofenac (2,86; 1,09-8,36), etoricoxib (2,67; 0,82-8,72) e lumiracoxib (2,81; 1,05-7,48).

Mortalità cardiovascolare

Per tutti i farmaci, tranne che per naprossene, vi erano evidenze di un aumento del rischio rispetto a placebo. I rate ratio stimati erano >1,3 per ibuprofene (2,39; 0,69-8,64), diclofenac (3,98; 1,48-12,70), celecoxib (2,07; 0,98-4,55), etoricoxib (4,07; 1,23-15,70), rofecoxib (1,58; 0,88-2,84) e lumiracoxib (1,89; 0,64-7,09).

Mortalità da ogni causa

Rispetto a placebo, tutti i farmaci sembravano correlati ad un aumento della mortalità da ogni causa. I rate ratio stimati erano >1,3 per ibuprofene (1,77; 0,73-4,30), diclofenac (2,31; 1,00-4,95), celecoxib (1,50; 0,96-2,54), etoricoxib (2,29; 0,94-5,71), rofecoxib (1,56; 1,04-2,23) e lumiracoxib (1,75; 0,78-4,17).

Outcome composito *Antiplatelet Trialists' Collaboration*

Nel confronto con placebo, tutti i principi attivi sembravano associati ad un aumento del rischio di infarto del miocardio non fatale, stroke non fatale o mortalità cardiovascolare. I rate ratio stimati erano >1,3 per ibuprofene (2,26; 1,11-4,89), diclofenac (1,60; 0,85-2,99), celecoxib (1,43; 0,94-2,16), etoricoxib (1,53; 0,74-3,17), rofecoxib (1,44; 1,00-1,99) e lumiracoxib (2,04; 1,13-4,24).

Anche se le incertezze permangono, sono poche le evidenze che consentono di affermare la sicurezza cardiovascolare dei sette FANS esaminati. Il naprossene sembra essere il principio attivo meno pericoloso.

Nel prescrivere qualunque FANS, va sempre tenuto conto del rischio cardiovascolare.

Gli autori del lavoro sottolineano che, sebbene la metanalisi abbia incluso più di 100.000 anni-paziente di follow-up, per la maggior parte degli *outcome* il numero di eventi era basso e la stima dei rate ratio è stata imprecisa, come mostrato dall'ampiezza degli intervalli di confidenza.

Vanno considerati limiti dell'analisi il non avere incluso tutti i FANS (per esempio meloxicam e valdecoxib), il non avere potuto acquisire i dati di sicurezza non pubblicati da parte della ditta produttrice di rofecoxib ed etoricoxib, l'essere stati condizionati dalla qualità di base degli studi inclusi.

L'editoriale di accompagnamento raccomanda di porre cautela nel valutare gli esiti di questo studio, in ragione del fatto che si tratta di una network metanalisi. Va, infatti, tenuto conto che questo tipo di metanalisi, anche se in grado di estrarre un maggior numero di informazioni rispetto alle metanalisi tradizionali, deve necessariamente presupporre l'omogeneità dei dati in modo da effettuare delle stime valide dei confronti indiretti. Per esempio, la metanalisi ha potuto confrontare etoricoxib rispetto a placebo, sebbene non siano disponibili ampi trial randomizzati e controllati versus placebo.

All'atto pratico, quindi, quale FANS dovrebbe essere prescritto in presenza di un elevato rischio cardiovascolare preesistente? I dati attuali indicano che gli inibitori selettivi della COX 2, soprattutto a dosi elevate, andrebbero evitati.

Per quanto riguarda i FANS tradizionali, le evidenze più corpose sono disponibili per diclofenac, ibuprofene e naprossene. Metanalisi di trial clinici e studi osservazionali hanno mostrato un rischio più elevato per il diclofenac, che non dovrebbe essere somministrato a pazienti ad alto rischio. L'ibuprofene può ridurre l'azione antiaggregante piastrinica dell'aspirina, aspetto da tenere in considerazione per i soggetti ad elevato rischio cardiovascolare. Il naprossene, invece, sembra presentare il miglior profilo di sicurezza cardiovascolare.

In attesa di acquisire più informazioni sulla sicurezza cardiovascolare di naprossene, celecoxib ed ibuprofene dallo studio in corso PRECISION (*Prospective Randomised Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen*), la scelta migliore sembra ricadere sul naprossene.

Conflitto di interesse: alcuni autori dello studio hanno ricevuto finanziamenti dalla Swiss National Science Foundation.

Parole chiave: FANS, sicurezza cardiovascolare, network metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Trelle S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 342: doi:10.1136/bmj.c7086.

Wayne AR. Cardiovascular safety of NSAIDs. *BMJ* 2010; 342: 116-17.

Antidepressivi e rischio cardiovascolare: i risultati dello *Scottish Health Survey*

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Nell'ambiente scientifico è in corso un animato dibattito sul rischio cardiovascolare associato all'uso di farmaci antidepressivi, soprattutto triciclici (TCA) ed inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Alcune evidenze suggeriscono una riduzione del rischio di infarto del miocardio associato all'uso di SSRI, mentre altre dimostrano un aumento del rischio sia con TCA che con SSRI. Alla luce del fatto che l'uso di questi farmaci non è limitato al trattamento della depressione, ma si è diffuso ad altre patologie, il problema sta assumendo un maggiore rilievo sulla popolazione generale.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare, tramite lo *Scottish Health Survey* (SHS), l'uso di antidepressivi e il rischio di eventi cardiovascolari incidenti in adulti senza pregressa malattia cardiovascolare (CVD). Oltre ai TCA, che rappresentano gli antidepressivi di prima generazione, è stato valutato anche il rischio per gli SSRI ed altri farmaci antidepressivi.

Lo SHS è un sondaggio condotto ogni 3-5 anni su un campione rappresentativo della popolazione scozzese in ambito extra-ospedaliero al fine di valutarne lo stato di salute.

Per quest'analisi prospettica, sono stati combinati i dati provenienti da tre sondaggi effettuati nel 1995, 1998 e 2003 in adulti di età ≥ 35 anni, correlati poi al registro di ricoveri ospedalieri e decessi.

I dati dei soggetti coinvolti in più di un'indagine (paragonabili per caratteristiche demografiche e fattori di rischio) sono stati inseriti una sola volta.

Il principale criterio di esclusione prevedeva una storia pregressa di CVD clinicamente confermata e identificata tramite i dati retrospettivi ospedalieri del paziente.

Previo consenso informato, i partecipanti fornivano agli intervistatori, che si presentavano direttamente nelle loro abitazioni, informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche e sulle misure antropometriche. Tramite il *General Health Questionnaire versione 12-item* (GHQ-12), un questionario ampiamente usato in altri studi simili condotti sulla popolazione generale, era identificato il disagio psicologico del paziente, raccogliendo informazioni sui sintomi di ansia e depressione nelle ultime 4 settimane. Per il punteggio del GHQ-12, è stato fissato un cut-off ≥ 4 per rilevare un distress psicologico. Nel corso di un'altra visita, personale infermieristico provvedeva all'anamnesi clinica e farmacologica del paziente. L'ipertensione è stata identificata tramite diagnosi medica riferita dal paziente stesso, uso di farmaci antiipertensivi o misurazione della pressione sanguigna ($\geq 140/90$ mmHg).

L'uso di farmaci antidepressivi è stato codificato tramite il *British National Formulary*. Al basale, è stato anche registrato il numero di degenze continue in ospedali psichiatrici, relative a: disturbo depressivo maggiore, abuso di sostanze psicoattive, schizofrenia, delirio, disturbi del sistema nervoso e sospetto di disturbi mentali e comportamentali.

I dati raccolti sono stati collegati alla banca-dati di ricoveri ospedalieri e decessi, che prevedeva un follow-up fino a dicembre 2007 (*Information Services Division, ISD, Scotland*).

L'*end point* primario era un composito di eventi CVD fatali e non fatali. La mortalità per cause cardiovascolari era classificata in accordo ai codici diagnostici ICD-9 e ICD-10, mentre gli eventi non fatali erano individuati tramite le diagnosi di ammissione ospedaliera di infarto miocardico acuto (IMA), intervento di bypass coronarico (CABG), angioplastica coronarica percutanea (PTCA), stroke e scompenso cardiaco.

Gli *end point* secondari erano gli eventi coronarici (CHD), compresi decesso per CHD, IMA non fatale, CABG, PTCA e mortalità per cause specifiche (cancro e CVD).

In riferimento alla classe terapeutica, l'uso dei farmaci è stato suddiviso nelle seguenti categorie: nessun farmaco (gruppo di riferimento), TCA, SSRI ed altri antidepressivi.

Il rischio di eventi cardiovascolari associato all'uso di antidepressivi è stato stimato tramite modelli di rischio proporzionale di Cox.

I 14.784 soggetti inclusi nello studio erano per il 43,9% maschi e con un'età media di $52,4 \pm 11,9$ anni. Di questi, il 4,9% assumeva antidepressivi (2,2% TCA, 2% SSRI e 0,7% altri antidepressivi, compresi gli iMAO) ed era rappresentato da pazienti più anziani, prevalentemente di sesso femminile, con un basso livello socio-economico, fumatori, non dediti all'alcool, più sedentari, con obesità grave, disagio psicologico, ipertensione e con più probabilità di ricoveri per problemi psichiatrici.

Dopo un follow-up di 8 anni, sono stati registrati 1434 eventi CVD, il 26,2% dei quali fatali ed il 67,5% associati a CHD.

Il rischio di eventi CVD era elevato negli utilizzatori di TCA (HR aggiustato per età e sesso 1,96; IC 95% 1,50-2,55). Quando è stato controllato per i principali fattori di confondimento, in particolare per gli indicatori di malattie mentali, anche se attenuato, il rischio rimaneva maggiore del 35% rispetto al non utilizzo (HR aggiustato 1,35; 1,03-1,77). I risultati restavano pressoché invariati anche quando sono stati esclusi dalle analisi i pazienti con pregressi ricoveri psichiatrici (2,00; 1,51-2,66) e i pazienti con disagi psicologici (2,14; 1,53-3,00).

Nella valutazione degli *end point* secondari, è emerso un aumento non significativo del rischio di coronaropatia in associazione all'uso di TCA (HR aggiustato 1,24; 0,87-1,75). L'uso degli SSRI non è risultato associato a CVD.

Non sono emerse associazioni significative tra l'uso di qualsiasi antidepressivo e mortalità da tutte le cause. L'unica associazione che risultata significativa nell'analisi grezza, tra uso di TCA e mortalità cardiovascolare (2,23; 1,39-3,60), perdeva la sua significatività nell'analisi multivariata (1,39; 0,85-2,28).

È stato anche riscontrato un rischio elevato per morte da stroke sia negli utilizzatori di TCA (HR aggiustato per età e per sesso = 2,23; 0,85–6,39) che di SSRI (3,32; 1,20–9,18). Tuttavia, i risultati sul rischio di stroke dovrebbero essere interpretati con cautela perché sono stati riscontrati solo 78 eventi e l'associazione con SSRI diventa notevolmente meno precisa dopo aggiustamento multivariato (HR = 2,46; 0,87–6,96).

I limiti principali dello studio consistono nella mancanza di dati sulla compliance del paziente, sull'uso di nuovi antidepressivi, probabilmente variabili durante il follow-up, così come sul dosaggio. Inoltre, la validazione dello stato mentale tramite il GHQ-12 potrebbe non aver consentito l'identificazione di malattie mentali croniche, oltre a non distinguere ansia e depressione. In ultimo,

trattandosi di uno studio osservazionale, non è possibile stabilire la causalità e non può essere esclusa la presenza di fattori di confondimento residui, quali fattori di rischio non noti o non valutati, che possano spiegare i risultati ottenuti.

L'uso di antidepressivi triciclici, ma non di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, è associato ad un aumento del rischio cardiovascolare, che non può essere spiegato con la sintomatologia delle malattie psichiatriche.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato. Lo Scottish Health Survey è sponsorizzato dallo Scottish Executive che non ha partecipato alla realizzazione dello studio.

Parole chiave: antidepressivi, rischio cardiovascolare, studio prospettico di coorte.

Riferimento bibliografico

Hamer M et al. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J* 2010; doi: 10.1093/eurheartj/ehq438.

Trattamento antidiabetico e rischio di ospedalizzazione per infarto del miocardio: uno studio caso-controllo danese

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Le evidenze scientifiche relative al rischio cardiovascolare associato a diversi tipi di trattamenti antidiabetici sono scarse e contraddittorie.

Un ampio studio caso-controllo nested basato sulla popolazione ha valutato il rischio di ospedalizzazione per infarto del miocardio (IM) in pazienti danesi trattati con diversi farmaci antidiabetici.

Tutti i pazienti affetti da diabete sono stati identificati attraverso tre registri nazionali: a) il *Danish National Patient Registry*, che ha permesso di identificare tutti i pazienti con una diagnosi di dimissione di diabete; b) il *Registry of Medicinal Product Statistics*, che ha fornito i dati di prescrizione di farmaci antidiabetici; c) il *National Health Insurance Service Registry*, che ha permesso di raccogliere i dati delle prestazioni sanitarie per pazienti diabetici, come misurazioni della glicemia e cura del piede diabetico.

I pazienti sono stati classificati in 2 categorie a seconda del tipo di diabete: tipo 1, se avevano meno di 30 anni al momento della prima prescrizione, diagnosi o prestazione sanitaria per diabete e se avevano ricevuto una prescrizione per insulina, ma non per antidiabetici orali; tipo 2, se non avevano ricevuto alcun trattamento farmacologico antidiabetico, se avevano ricevuto una prescrizione per antidiabetici orali o se avevano un'età superiore a 30 anni al momento della prima prescrizione, diagnosi o prestazione sanitaria, indipendentemente dal trattamento.

Attraverso il *Danish National Patient Registry* sono stati identificati tutti i pazienti che avevano ricevuto una diagnosi di prima insorgenza di IM tra il 1° gennaio 1996 e il 31 dicembre 2004 (n = 12.569). Dopo aver escluso i pazienti infartuati con diabete di tipo 1, sono rimasti 12.397 casi.

Per ogni caso di IM con diabete di tipo 2 sono stati identificati 10 controlli non IM, in una popolazione di pazienti affetti da diabete di tipo 2, abbinati in base ad età e genere. I controlli dovevano essere in vita ed a rischio di IM al momento della diagnosi del rispettivo caso (data indice).

Attraverso il *Registry of Medicinal Product Statistics* sono stati identificati i pazienti con prescrizione di un unico farmaco antidiabetico nei 90 giorni precedenti il ricovero o la data indice, classificati a seconda della classe di antidiabetici: sulfaniluree, metformina, altri antidiabetici orali (glitazoni, acarbosio e repaglinide) o insulina; i pazienti con prescrizioni per più tipi di antidiabetici nei 90 giorni precedenti il ricovero o la data indice sono stati classificati come “utilizzatori combinati”, mentre quelli che non avevano utilizzato nessun farmaco sono stati classificati come pazienti diabetici senza trattamento farmacologico.

Gli utilizzatori di altri farmaci antidiabetici orali (in monoterapia o in terapia combinata) sono stati esclusi dall’analisi a causa della scarsa numerosità. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti che avevano ricevuto una prescrizione per qualsiasi farmaco antidiabetico da più di 90 giorni dalla data di ricovero o dalla data indice. Al fine di valutare il rischio di IM per ciascuna sulfanilurea, sono anche stati esclusi i pazienti con prescrizioni per più di una sulfanilurea entro i 90 giorni prima della data di ospedalizzazione o della data indice (n = 79 casi e 1184 controlli).

Per la stima del rischio di IM associato a ciascun trattamento antidiabetico, è stato calcolato l’odds ratio grezzo e aggiustato per potenziali fattori di confondimento (storia pregressa di ipertensione, enfisema o bronchite cronica, patologie legate all’alcool, cirrosi epatica, stroke, arteriopatie periferiche e complicanze diabetiche, uso di farmaci antipertensivi, statine, altri ipolipemizzanti, aspirina ad alte dosi, antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti orali, nitrati, terapia ormonale sostitutiva, altri tipi di antidiabetici nel periodo precedente il ricovero o la data indice, durata del diabete, stato civile, occupazione, reddito, livello di istruzione). I pazienti che avevano ricevuto una sulfanilurea sono stati utilizzati come gruppo di riferimento nell’analisi primaria.

Nella sottoanalisi, in cui è stato confrontato il rischio di IM associato a ciascuna sulfanilurea, gli utilizzatori di tolbutamide e di metformina sono stati considerati gruppo di riferimento.

Sono stati inclusi nell’analisi 10.616 casi e 90.697 controlli. E’ stato riscontrato un minor rischio di ospedalizzazione per IM tra gli utilizzatori di metformina (OR aggiustato 0,86; IC 95% 0,78-0,95), insulina (0,92; 0,86-0,99) e tra i pazienti non trattati con farmaci antidiabetici (0,75; 0,71-0,79) rispetto agli utilizzatori di sulfaniluree. Gli “utilizzatori combinati” avevano un rischio simile agli utilizzatori di sulfaniluree (0,99; 0,92-1,06).

Nella sottoanalisi, non sono state riscontrate differenze di rischio di IM tra le singole sulfaniluree (p=0,039): rispetto a tolbutamide, l’OR aggiustato per glibenclamide, glipizide, gliclazide e glimepiride è stato rispettivamente 1,01 (0,90-1,14), 0,94 (0,82- 1,08), 0,89 (0,74-1,07) e 1,02 (0,90-1,16).

Tutte le sulfaniluree sono state correlate ad un aumentato rischio di IM rispetto a metformina, ma solo tolbutamide, glibenclamide e glimepiride raggiungevano la significatività statistica.

I livelli di HbA_{1c}, colesterolo e trigliceridi incidevano solo limitatamente sui risultati ottenuti.

Questo studio, di tipo caso-controllo nested condotto su pazienti con diabete di tipo 2, ha evidenziato un più basso rischio di ricovero per infarto miocardico tra gli utilizzatori di metformina, insulina e i pazienti non trattati farmacologicamente rispetto agli utilizzatori di sulfaniluree. Non sono state riscontrate differenze di rischio tra le singole sulfaniluree.

Questi risultati supportano l’ipotesi che le sulfaniluree possano essere associate ad un aumentato rischio di infarto miocardico, non correlato né all’intensità del trattamento antiglicemico, né al profilo lipidico del paziente.

I maggiori punti di forza di questo studio consistono nelle sue grandi dimensioni, nella organizzazione uniforme del sistema sanitario danese, nella capacità di correlare le fonti dei dati ai dati raccolti prospetticamente, nella confrontabilità dei gruppi di pazienti e nell’accuratezza dei registri.

Tuttavia, nello studio non sono stati inclusi i pazienti deceduti prima di raggiungere l'ospedale, quelli che non sono stati ricoverati o che sono stati ospedalizzati con una diagnosi errata. Inoltre, un altro limite dello studio è rappresentato dalla mancanza di dati sulla compliance e sulla durata d'uso dei farmaci prescritti. Infine, a causa della natura osservazionale dello studio, non è escluso che fattori di confondimento possano aver influenzato i risultati.

Conflitto di interesse: un autore ha dichiarato di aver ricevuto compensi da alcune aziende farmaceutiche ed un altro autore ha dichiarato di essere dipendente della Novo Nordisk.

Parole chiave: antidiabetici, infarto del miocardio, studio caso-controllo nested.

Riferimento bibliografico

Horsdal HT et al. Antidiabetic treatments and risk of hospitalisation with myocardial infarction: a nationwide case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011. DOI: 10.1002/pds.2097.

Mortalità da tutte le cause in pazienti con insufficienza cardiaca: confronto tra candesartan e losartan

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II (sartani) riducono la mortalità cardiovascolare e i ricoveri in pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). Le principali società di cardiologia raccomandano l'utilizzo dei sartani in questa tipologia di pazienti, ma non specificano quale di essi deve essere impiegato. Nonostante ci siano ragioni per credere che diversi agenti possano avere efficacia differente, non sono stati effettuati studi testa a testa tra le varie molecole.

Lo scopo di questo studio, condotto in Svezia su un'ampia coorte di pazienti non selezionati con insufficienza cardiaca, è stato determinare se candesartan, che presenta una maggior affinità per il recettore AT1, sia associato ad una minor mortalità da tutte le cause rispetto a losartan.

È stato utilizzato il registro svedese dell'insufficienza cardiaca in cui tra il 2000 e il 2009 sono stati registrati 30.254 pazienti afferenti a 62 ospedali e 60 ambulatori. Di questi, 5823 hanno ricevuto un sartano (2639 candesartan, 2500 losartan, 357 valsartan e 327 altri tipi di sartani) al momento della prima registrazione.

Valsartan e gli altri sartani sono stati esclusi dall'analisi a causa dei numeri troppo limitati, è stato quindi considerato un totale di 5139 pazienti (n=2639 candesartan, n=2500 losartan, età media 74 anni, 39% donne).

L'*outcome* principale è stata la mortalità da tutte le cause a 1 e 5 anni. È stata effettuata una stratificazione secondo 5 variabili clinicamente rilevanti che possono influenzare la scelta del farmaco, la prognosi o entrambe: anno di inclusione (2001-2005 versus 2006-2009), durata dell'insufficienza cardiaca (<6 versus ≥6 mesi), età (≤70 versus >70), livello di malattia secondo la New York Heart Association (I-II versus III-IV) e LVEF (<40% versus ≥40%).

Il losartan è stato commercializzato prima del candesartan ed il *cut-off* 2005-2006 è stato scelto perchè le linee guida europee e americane, basate sugli studi CHARM (*Granger et al. Lancet 2003;362:772-6*, *McMurray et al. Lancet 2003;362:767-771*, *Yusuf et al. Lancet 2003;362:777-781*, *Pfeffer et al. Lancet 2003; 362:759-66*) sono state pubblicate nel 2005.

Per valutare l'ipotesi nulla di nessuna differenza nella sopravvivenza tra candesartan e losartan ad 1 anno, sono stati necessari 2270 pazienti (1135 per gruppo), assumendo un tasso di mortalità annuale di 8,1% per candesartan (in base allo studio CHARM-Overall, *Pfeffer et al. Lancet 2003; 362:759-*

66) e di 11,7% per losartan (in base allo studio ELITE II, Pitt et al. Lancet 2000; 355: 1582-7), una potenza dell'80% e un livello di significatività di 0,05.

Ad 1 anno la sopravvivenza era del 90% per pazienti in trattamento con candesartan (IC 95% 89%-91%) e dell'83% (81%-84%) per pazienti che ricevevano losartan, mentre a 5 anni la sopravvivenza era rispettivamente del 61% (54%-68%) e del 44% (41%-48%), ($p < 0,001$).

L'HR era 1,77 (1,58-1,99, $p < 0,001$), mentre nell'analisi multivariata aggiustata per il *propensity score* era 1,43 (1,23-1,65, $p < 0,001$). Valutando l'HR per la mortalità da tutte le cause per pazienti trattati con losartan rispetto a candesartan, dopo aggiustamento per l'interazione con i beta bloccanti (l'unica significativa, $p = 0,04$) e per altre 4 variabili con $p < 0,1$ (terapia di resincronizzazione cardiaca, durata dell'insufficienza cardiaca, creatinina e malattia polmonare), losartan rimaneva associato ad una incrementata mortalità rispetto a candesartan per tutte le categorie, eccetto che per la terapia di resincronizzazione cardiaca e la malattia polmonare. Gli HR multivariati stratificati per *propensity score* erano 1,41 (1,22-1,64; $p < 0,001$) per anno di inclusione; 1,43 (1,23-1,67; $p < 0,001$) per durata dell'insufficienza cardiaca; 1,48 (1,28-1,72; $p < 0,001$) per età; 1,43 (1,24-1,67; $p < 0,001$) per classe di NYHA e 1,44 (1,24-1,67; $p < 0,001$) per LVEF.

Nel sottogruppo prespecificato per l'analisi rispetto alla LVEF, i pazienti con LVEF $\geq 40\%$ erano più anziani, principalmente donne, avevano una maggior incidenza di fibrillazione atriale, ma erano comunque più in salute rispetto ai pazienti con LVEF $< 40\%$. Per pazienti con LVEF $< 40\%$, la sopravvivenza ad 1 anno era del 91% per candesartan (89-92%) e dell'82% per losartan (80-85%), mentre a 5 anni i valori erano rispettivamente 68% (60-76%) e 44% (40-49%) ($p < 0,001$).

Per i pazienti con LVEF $\geq 40\%$ la sopravvivenza per candesartan versus losartan ad 1 anno era, rispettivamente, del 91% (89-93%) e dell'86% (83%-88%) e a 5 anni 54% (40%-72%) e 50% (44%-56%) ($p < 0,001$).

Questi risultati dimostrano che in una popolazione con insufficienza cardiaca non selezionata, candesartan era associato ad una ridotta mortalità da tutte le cause rispetto a losartan.

Ci sono diverse ragioni per cui candesartan può rivelarsi più efficace di losartan. In particolare, candesartan oltre ad avere un maggior numero di siti di legame sul recettore AT1 rispetto a losartan (4 versus 2), si lega più saldamente al recettore determinando un antagonismo “insormontabile”. Anche studi clinici sull'ipertensione hanno suggerito una maggior efficacia di candesartan rispetto a losartan.

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) la diagnosi di insufficienza cardiaca è clinica e non supportata da evidenze oggettive; 2) in uno studio basato sui dati di un registro il trattamento può cambiare nel tempo e la *compliance* alla terapia non viene monitorata, pertanto lo studio riporta solamente l'agente, la dose e la terapia concomitante esistenti al momento dell'inclusione; 3) lo studio è limitato dall'assenza di randomizzazione e dalla presenza di potenziali *bias* e fattori di confondimento che possono avere influenzato l'analisi:

Infatti, la scelta del sartano può essere stata influenzata da *bias* di selezione: il registro contiene infatti variabili cliniche come l'ipertensione e il diabete che possono aver influito sulla scelta del farmaco. L'efficacia dei differenti sartani può essere soggetta a fattori di confondimento. Il registro contiene numerose variabili che possono aver influenzato l'efficacia del farmaco indipendentemente dal tipo di sartano, come l'età, la LVEF, la classe di NYHA, la funzionalità renale, la dose di sartano e i trattamenti concomitanti con altri farmaci.

Quest'analisi suggerisce che candesartan è associato ad una minor mortalità da tutte le cause rispetto a losartan, tuttavia prima di essere trasferibile in clinica questo dato dovrebbe essere supportato da ulteriori evidenze.

Teoricamente i vari sartani dovrebbero essere confrontati tra loro in RCT e potrebbe essere anche importante, e forse più facilmente realizzabile, confermare quest'osservazione analizzando altri ampi registri di pazienti con insufficienza cardiaca.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno ricevuto compensi da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: candesartan/losartan, insufficienza cardiaca, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Eklind-Cervenka M et al. Association of Candesartan vs Losartan With All-Cause Mortality in Patients With Heart Failure. JAMA 2011; 305: 175-82.

Aliskiren in associazione ad amlodipina come strategia iniziale per il controllo dell'ipertensione: i risultati dello studio ACCELERATE (Aliskiren and the Calcium Channel BlockER Amlodipine Combination as Initial Treatment Strategy for Hypertension)

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Studi a breve termine hanno suggerito che l'uso iniziale di una terapia di associazione per il controllo della pressione sanguigna migliora l'efficacia del trattamento.

Lo studio ACCELERATE ha cercato di verificare se la combinazione di aliskiren e amlodipina sia superiore a qualsiasi monoterapia nel controllo precoce della pressione arteriosa, con un profilo di rischio accettabile, e se il controllo iniziale ottenuto con una monoterapia possa ostacolare il successivo controllo con una terapia di combinazione.

Lo studio, un RCT di superiorità, in doppio cieco a gruppi paralleli, è stato effettuato in 146 centri di cura primari e secondari di 10 Paesi (Canada, Costa Rica, Francia, Germania, Grecia, Guatemala, Sudafrica, Svizzera, Regno Unito e Venezuela) dal novembre 2008 al luglio 2009.

I pazienti eleggibili avevano età ≥ 18 anni e diagnosi di ipertensione essenziale (pressione arteriosa sistolica compresa tra 150 e 180 mm Hg e pressione diastolica < 110 mm Hg).

Dopo lo screening, i pazienti hanno completato un periodo di *run-in* durante il quale hanno ricevuto placebo in singolo cieco ed interrotto qualsiasi trattamento con antipertensivi. Al periodo di *run-in* hanno fatto seguito 3 fasi sequenziali di trattamento attivo in doppio cieco (aliskiren 150 mg + placebo, amlodipina 5 mg + placebo o aliskiren 150 mg + amlodipina 5 mg)

Nella prima fase (settimane 0-16), la metà dei pazienti ha iniziato una monoterapia con aliskiren o amlodipina e l'altra metà ha iniziato una combinazione di aliskiren + amlodipina.

Nella seconda fase (settimane 16-24), tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia di combinazione con aliskiren 300 mg + amlodipina 10 mg.

Nella terza fase (settimane 24-32), tutti i pazienti, a seconda della loro pressione arteriosa (sistolica > 140 mmHg o diastolica > 90 mmHg), hanno ricevuto anche idroclorotiazide 12,5 mg o placebo.

Gli *end point* primari (valutati alla fine della seconda fase con analisi *intention-to-treat*) sono stati la riduzione media rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica alle settimane 8, 16 e 24, testando la superiorità del gruppo randomizzato ad aliskiren + amlodipina (combinazione iniziale) rispetto ai gruppi in monoterapia e la riduzione finale a 24 settimane (in caso di dimostrata superiorità della combinazione).

Gli *end point* secondari includevano: riduzione rispetto al basale della pressione diastolica alle settimane 16 e 24, riduzione della pressione sistolica e diastolica a 32 settimane, effetto delle variabili al basale sulla risposta per ogni timepoint ed analisi della riduzione della pressione sistolica e diastolica ottenuta con la terapia iniziale in combinazione rispetto a ciascuna delle monoterapie. Sono stati inoltre valutati: percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target pressorio ($< 140/90$ mmHg), tasso di risposta (definito come percentuale di pazienti con pressione sistolica < 140 mmHg o una riduzione > 20 mmHg), percentuale di eventi avversi e di ritiri.

In totale, 318 pazienti sono stati randomizzati ad assumere aliskiren, 316 amlodipina e 620 aliskiren + amlodipina. I pazienti inizialmente trattati con l'associazione hanno riportato una riduzione >6,5 mmHg (IC 95% 5,3-7,7) della pressione arteriosa sistolica rispetto ai gruppi in monoterapia ($p < 0,0001$). A 24 settimane, quando tutti i pazienti erano in terapia di combinazione, la differenza è stata di 1,4 mmHg (da -0,05 a 2,9; $p = 0,059$).

Per gli *end point* secondari è stata osservata una differenza di 3,7 mmHg (da -4,4 a -3,0; $p < 0,0001$) nella riduzione rispetto al basale della pressione diastolica alle settimane 8 e 24. La combinazione iniziale è risultata superiore alle singole monoterapie. La differenza nella pressione arteriosa tra il trattamento iniziale con la combinazione ed il gruppo con amlodipina è stata di -1,2 mmHg a 24 settimane e -2,1 mmHg a 32 settimane.

Solo 6 eventi gravi sono stati considerati come potenzialmente correlati al trattamento: angioedema, insufficienza cardiaca, crisi ipertensiva, edema periferico (in due pazienti) e sigmoidite. Nel complesso, l'edema periferico è stato l'evento avverso più comune (261 pazienti). Gli eventi avversi hanno provocato il ritiro di 85 pazienti (14%) dal gruppo trattato dall'inizio con aliskiren + amlodipina, 45 (14%) dal gruppo randomizzato ad aliskiren e 58 (18%) dal gruppo trattato con amlodipina.

Come previsto, la terapia in combinazione e aliskiren hanno ridotto l'attività iniziale della renina plasmatica, ma ne hanno aumentato la concentrazione. L'amlodipina ha causato un piccolo aumento iniziale sia dell'attività che della concentrazione, ma non sono state riportate differenze nei valori finali per i 3 regimi terapeutici in esame.

Secondo lo studio ACCELERATE, la riduzione iniziale della pressione arteriosa (>150 mmHg) con una combinazione aliskiren + amlodipina può essere raccomandata nella pratica routinaria.

Un commento allo studio sottolinea la necessità di rivedere le linee guida alla luce dei risultati di questo e di altri trial.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Novartis Pharma AG. Uno degli autori del commento è stato consulente di diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: aliskiren, amlodipina, ipertensione, RCT.

Riferimenti bibliografici

Brown MJ. et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011; 377: 312-20.

Lazich I, Bakris G. Initial combination antihypertensives: let's ACCELERATE. *Lancet* 2011; 377: 278-9.

Trattamento dell'otite media acuta nei bambini sotto i 2 anni

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

L'otite media acuta è la più frequente malattia diagnosticata nei bambini negli Stati Uniti e l'indicazione più citata per terapia antimicrobica in età pediatrica. Tuttavia, le raccomandazioni per i bambini di età inferiore ai 2 anni con otite media acuta sono variabili e non è chiaro in quali occasioni sia necessario avviare un immediato trattamento antimicrobico.

Questo studio è stato eseguito per determinare in che misura il trattamento antimicrobico incide sull'evoluzione dei sintomi e dei segni dell'otite media acuta, indipendentemente dalla gravità apparente della malattia, tra i bambini di 6-23 mesi di età con diagnosi certa di otite media.

Lo studio, in doppio cieco, è stato condotto tra novembre 2006 e marzo 2009 presso il Children's Hospital di Pittsburgh e l'Armstrong Pediatrics (Kittaning, Pennsylvania).

I criteri di inclusione comprendevano: bambini che avevano ricevuto almeno 2 dosi di vaccino pneumococcico coniugato e avevano avuto una diagnosi di otite media acuta (secondo criteri predefiniti).

Sono stati esclusi i bambini che: soffrivano di un'altra malattia acuta (ad esempio, polmonite) o cronica (ad esempio, fibrosi cistica), erano allergici all'amoxicillina, avevano ricevuto più di una dose di un farmaco antimicrobico nelle precedenti 96 ore, avevano avuto otalgia per più di 48 ore o la perforazione della membrana timpanica.

I 291 bambini arruolati sono stati randomizzati a ricevere un ciclo di 10 giorni di amoxicillina-acido clavulanico alla dose giornaliera di 90 mg/kg di amoxicillina combinata con 6,4 mg/kg di acido clavulanico (n=144) o placebo (n=147). Ogni farmaco in studio è stato somministrato in due dosi giornaliere.

I sintomi sono stati valutati attraverso l'uso di un'intervista strutturata ad uno dei genitori del bambino. Le valutazioni sono state effettuate ogni giorno fino al primo follow-up per telefono e di persona ad ogni visita. È stato inoltre chiesto ai genitori quanti giorni di lavoro avevano perso o se avevano avuto bisogno di ricorrere a forme alternative di assistenza per la malattia del figlio. I genitori dovevano inoltre registrare su un apposito diario lo score sulla Acute Otitis Media Severity of Symptoms (AOM-SOS, range 0-14) scale ed altre informazioni cliniche pertinenti.

Il fallimento clinico, prima o in corrispondenza della visita otoscopica del 4°-5° giorno, è stato definito come mancanza di un sostanziale miglioramento dei sintomi, peggioramento dei segni all'esame otoscopico o entrambi. Il fallimento clinico, alla visita del 10°-12° giorno, è stato definito come il mancato raggiungimento della risoluzione completa o quasi completa dei sintomi e dei segni otoscopici, senza tener conto della persistenza o della risoluzione di effusione dell'orecchio medio.

L'*outcome* primario corrispondeva al tempo di risoluzione dei sintomi e all'evoluzione della loro intensità.

Gli *outcome* secondari comprendevano l'efficacia clinica complessiva, l'uso di paracetamolo, l'insorgenza di eventi avversi, il tasso di colonizzazione rinofaringea ed il ricorso alle risorse sanitarie.

Risposta sintomatica

Durante i primi 7 giorni di follow-up, tra i bambini trattati con amoxicillina-acido clavulanico, la risoluzione iniziale dei sintomi si è verificata nel 35% al 2° giorno, nel 61% al 4° giorno e nell'80% al 7° giorno; i valori corrispondenti tra i bambini randomizzati a placebo erano 28%, 54%, e 74% (P = 0,14).

La risoluzione dei sintomi (definita da 2 punteggi successivi dell'AOM-SOS scale di 0 o 1) si è verificata nel 20% dei bambini che sono stati trattati con amoxicillina-acido clavulanico in seconda giornata, nel 41% in quarta giornata e nel 67% in settima giornata; i valori corrispondenti per i bambini randomizzati a placebo erano 14%, 36% e 53% (P = 0,04).

I punteggi medi all'AOM-SOS nei due gruppi sono stati inferiori nel gruppo trattato con amoxicillina-acido clavulanico rispetto al placebo (P = 0,02) dopo i primi 7 giorni e alla visita del 10°-12° giorno ($1,59 \pm 0,21$ versus $2,46 \pm 0,20$; differenza 0,87; IC 95% 0,29-1,45, P = 0,003).

Fallimento clinico

I bambini che avevano ricevuto amoxicillina-acido clavulanico avevano avuto meno probabilità rispetto ai bambini randomizzati a placebo di fallimento clinico in corrispondenza o prima della visita al 4°-5° giorno (4% versus 23%; differenza 19%; 12-27; P<0,001) e in corrispondenza o prima della visita al 10°-12° (16% versus 51%; differenza 35%; 25-45; P<0,001).

Ricadute e residui di effusione dell'orecchio medio

Tra i bambini idonei ai criteri che definivano il successo clinico fino alla visita del 10°-12° giorno, il tasso di recidiva rilevato in corrispondenza o prima della visita del 21°-25° giorno è stato del 16% (19 su 119 bambini) nel gruppo con amoxicillina-acido clavulanico e del 19% (13 su 70) nel gruppo placebo ($P = 0,56$). Inoltre, il 50% dei bambini trattati con amoxicillina-acido clavulanico aveva un'effusione dell'orecchio medio rispetto al 63% dei randomizzati a placebo ($P = 0,05$)

Colonizzazione nasofaringea ed altri outcome

Rispetto al basale, non si sono verificati cambiamenti significativi nei 2 gruppi per quanto riguarda il tasso di colonizzazione con ceppi non suscettibili di *Streptococcus pneumoniae*.

Non sono state inoltre rilevate differenze significative tra i 2 gruppi nel ricorso al paracetamolo o alle risorse sanitarie.

Complicanze ed eventi avversi

Un bambino del gruppo placebo ha sviluppato mastoidite. Nei bambini trattati con agenti antimicrobici è stato frequente il riscontro di dermatite da pannolino e diarrea, spesso in associazione.

Tra i bambini dai 6 ai 23 mesi di età con otite media acuta, il trattamento con amoxicillina-acido clavulanico per 10 giorni tende a ridurre il tempo di risoluzione e l'intensità dei sintomi.

Tuttavia, il beneficio deve essere ponderato non solo relativamente agli effetti indesiderati, ma anche al contributo della terapia antibiotica nell'emergenza di resistenze batteriche, limitandola ai bambini la cui malattia è diagnosticata in conformità a criteri rigorosi.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Due autori hanno ricevuto onorari o grant dalla GlaxoSmithKline, ditta produttrice di amoxicillina-acido clavulanico.

Parole chiave: amoxicillina-acido clavulanico, otite media acuta, RCT.

Riferimento bibliografico

Hoberman A et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. N Engl J Med 2011; 364: 105-15.

Terapia antimicrobica nell'otite media acuta: i risultati di un RCT

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

L'otite media acuta rappresenta l'infezione batterica più comune durante la prima infanzia. Tuttavia non esiste un consenso unanime sulla gestione clinica ottimale di questa patologia nei bambini, specialmente per dubbi concernenti l'efficacia del trattamento antimicrobico.

Poiché l'otite media acuta costituisce anche il motivo d'uso principale degli antibiotici in ambito extraospedaliero, la comunità scientifica raccomanda particolare cautela nell'impiego della terapia antimicrobica, soprattutto a causa della possibile comparsa di resistenze batteriche.

Un RCT in doppio cieco, verso placebo, è stato condotto su bambini di età compresa tra 6 e 35 mesi affetti da otite media acuta.

La diagnosi di otite media acuta è stata basata su tre criteri: 1) presenza di essudato (confermato mediante otoscopia) nell'orecchio medio, accompagnata da almeno due delle seguenti caratteristiche: estroflessione della membrana timpanica, mobilità assente/fortemente limitata, colore anormale o presenza di opacità, oppure presenza di interfacce aria-fluido; 2) segni di

infiammazione della membrana timpanica; 3) presenza di sintomi acuti nel bambino, quali febbre, dolore all'orecchio, o sintomi respiratori.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere amoxicillina-acido clavulanico (amoxicillina 40 mg/kg/die + acido clavulanico 5,7 mg/kg/die) o placebo per 7 giorni.

L'*outcome* primario di tipo composito è stato definito come il tempo intercorso fino al fallimento terapeutico, sulla base delle seguenti componenti specifiche: nessun miglioramento nelle condizioni generali dalla prima visita registrata (giorno 3), un peggioramento delle condizioni del bambino, nessun miglioramento dei segni otoscopici alla visita di fine trattamento (giorno 8), perforazione della membrana timpanica, infezione severa (es. mastoidite o polmonite) che richiedeva terapia antibiotica sistemica, e qualsiasi altro motivo di interruzione del trattamento (es. reazione avversa o non aderenza alla terapia).

Gli *outcome* secondari sono stati definiti come il tempo intercorso fino all'inizio di un trattamento alternativo o allo sviluppo di otite media acuta controlaterale.

La popolazione in studio era costituita da 319 bambini, di cui 161 in terapia con amoxicillina-acido clavulanico e 158 con placebo. L'aderenza al trattamento è stata approssimativamente del 94%.

Il fallimento terapeutico si è verificato nel 18,6% dei bambini trattati con amoxicillina-acido clavulanico e nel 44,9% dei randomizzati a placebo ($P < 0,001$).

La differenza tra i gruppi era già evidente alla prima visita programmata (giorno 3), in cui era stato evidenziato che il 13,7% dei trattati con amoxicillina-acido clavulanico, rispetto al 25,3% di coloro che assumevano il placebo, era andato incontro a fallimento terapeutico.

Complessivamente, l'amoxicillina-acido clavulanico ha ridotto la progressione del fallimento terapeutico del 62% (HR 0,38; IC 95% 0,25-0,59; $P < 0,001$). È stato calcolato che, per evitare l'inefficacia della terapia in 1 bambino, è necessario trattare 3,8 (2,7-6,2) bambini con amoxicillina-acido clavulanico.

Ciascuno dei componenti dell'*outcome* primario composito si è verificato con minore frequenza nel gruppo dei trattati con l'antibiotico rispetto al gruppo placebo.

L'impiego di amoxicillina-acido clavulanico ha ridotto inoltre la necessità di un trattamento alternativo dell'81% (6,8% versus 33,5%; HR 0,19; 0,10-0,36; $P < 0,001$). L'otite media acuta controlaterale è comparsa nell'8,2% dei bambini trattati con l'antibiotico e nel 18,6% dei pazienti del gruppo placebo ($P=0,007$). I farmaci analgesici o antipiretici sono stati impiegati nell'84,2% dei pazienti sottoposti a terapia antibiotica e nell'85,9% dei soggetti inclusi nel gruppo placebo (differenza tra gruppi non significativa).

Rispetto al placebo, nei trattati con amoxicillina-acido clavulanico sono stati evidenziati, alla visita di fine trattamento, risultati terapeutici significativamente migliori per ciò che riguarda la condizione clinica generale ed i segni otoscopici.

Gli eventi avversi si sono verificati con maggiore frequenza nel gruppo dei trattati con l'antibiotico rispetto al gruppo placebo (52,8% versus 36,1%); i risultati dimostravano quindi un incremento del 16,7% di eventi avversi per l'amoxicillina-acido clavulanico (5,8-27,6; $P=0,003$). In particolare, il 47,8% dei bambini trattati con l'antibiotico aveva avuto diarrea rispetto al 26,6% del gruppo placebo ($P < 0,001$), mentre l'eczema si era verificato, rispettivamente, nell'8,7% e nel 3,2% dei soggetti inclusi nei due gruppi ($P=0,04$).

Sebbene lo studio non abbia un potere sufficiente per individuare l'effetto della terapia antimicrobica su tutte le componenti che costituiscono l'*outcome* primario di tipo composito, l'amoxicillina-acido clavulanico ha dimostrato di poter ridurre in maniera significativa due componenti specifiche, quali il peggioramento delle condizioni cliniche generali dei bambini e la mancanza di miglioramento sui segni otoscopici.

I risultati dello studio dimostrano che i bambini con otite media acuta possono beneficiare della terapia antimicrobica con amoxicillina-acido clavulanico rispetto al placebo, sebbene siano a maggior rischio di effetti collaterali.

Non tutti i pazienti affetti da otite media acuta necessitano di trattamento antibiotico. Studi futuri dovrebbero essere eseguiti per individuare i soggetti che possono ricavarne i maggiori benefici, al fine di minimizzare l'impiego non necessario della terapia antimicrobica e lo sviluppo di resistenze batteriche.

Conflitto di interesse: un autore ha ricevuto pagamenti per consulenze da parte di due ditte farmaceutiche.

Parole chiave: antimicrobici, otite media acuta, RCT

Riferimento bibliografico

Tähtinen PA et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med.* 2011; 364: 116-26.

L'otite media acuta è una malattia trattabile?

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

L'editoriale di accompagnamento ai 2 studi sopra riportati sottolinea la necessità di risolvere, con uno studio adeguato, l'annosa controversia sulla scelta tra trattamento antimicrobico e semplice osservazione nei bambini con diagnosi certa di otite media acuta.

I due studi pubblicati su *New England Journal of Medicine* hanno cercato di rispondere a questa esigenza, mostrando un beneficio significativo nei bambini sottoposti a trattamento farmacologico rispetto al placebo in termini di durata della sintomatologia. Inoltre, come previsto, molti bambini randomizzati a placebo miglioravano anche senza antibiotici e gli eventi avversi erano più frequenti nei bambini sottoposti a terapia antimicrobica.

Poiché il medico non può determinare all'esordio della malattia quale bambino potrà trarre maggior beneficio dalla terapia antibiotica, è necessario considerare questi risultati come applicabili a tutti i bambini piccoli con diagnosi certa di otite media acuta.

Sulla scorta di questi dati, i bambini più piccoli con una diagnosi certa di otite media acuta recuperano più rapidamente quando sono trattati con un agente antimicrobico appropriato.

Riferimento bibliografico

Klein JO. Is acute otitis media a treatable disease? *N Engl J Med* 2011; 364: 168-9.

Implicazioni della complessità terapeutica sull'aderenza alle terapie cardiovascolari

A cura del Dott.ssa Laura Franceschini

I pazienti affetti da patologie croniche hanno spesso regimi terapeutici composti da diverse molecole che richiedono svariate somministrazioni nell'arco della giornata, potendo influire negativamente sull'aderenza alla terapia, unitamente ad altri fattori come, ad esempio, il doversi recare più volte in farmacia per ritirare i farmaci prescritti.

Utilizzando una coorte di pazienti con terapie croniche, sono state valutate l'entità delle prescrizioni e la complessità dei regimi, stimando il loro impatto sulla non aderenza alle terapie.

Sono stati utilizzati i dati delle prescrizioni forniti da CVS Caremark (Woonsocket, Rhode Island) un *Pharmacy Benefits Manager* (amministratore di programmi di prescrizione) con oltre 50 milioni di beneficiari in tutti gli Stati Uniti, per riunire una coorte di pazienti a cui era stata prescritta una statina o un ACE inibitore (ACEI)/bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB) tra giugno 2006 e maggio 2007.

Sono stati scelti questi farmaci perché rappresentano 2 tra le classi terapeutiche maggiormente vendute per il trattamento delle malattie cardiovascolari negli USA.

Sono state create coorti separate per le statine e per i farmaci del sistema renina-angiotensina (ACEI/ARB); i pazienti con prescrizioni per farmaci in entrambe le classi sono stati inclusi in entrambe le coorti. Per ciascun paziente il periodo di studio è stato diviso in 3 fasi: la complessità terapeutica è stata valutata nei 3 mesi successivi la data indice (prima prescrizione di un farmaco appartenente alle classi considerate); l'aderenza terapeutica è stata valutata nei 12 mesi successivi alla stima della complessità terapeutica; la comorbidità è stata valutata sulla base dei 12 mesi precedenti la data indice.

Per ogni paziente, sono state definite le seguenti misure terapeutiche di complessità: numero totale di prescrizioni e numero di prescrizioni diverse fornite, numero di prescrizioni per farmaci delle diverse classi e per i farmaci per uso cronico, numero di medici che hanno redatto le prescrizioni, numero totale di farmacie e numero di farmacie diverse presso cui si sono riforniti i pazienti, numero di accessi in farmacia ed accorpamento di più prescrizioni (*refill consolidation*). Per i farmaci ACEI e ARB è stato inoltre misurato il numero di dosi giornaliere.

L'aderenza alla terapia è stata stimata calcolando il numero di giorni per cui il farmaco era disponibile o la "proporzione di giorni coperti" per ciascuna classe di farmaci prescritti nel periodo di valutazione di 12 mesi.

Sono state valutate le seguenti caratteristiche dei pazienti: età, sesso, reddito, condizioni socio-economiche, copertura assicurativa.

La coorte di pazienti in terapia con statine e ACEI/ARB era costituita, rispettivamente, da 1.827.395 e 1.480.304 pazienti; 664.675 pazienti (20,1% del campione totale) sono stati inseriti in entrambi i gruppi. I pazienti avevano un'età media di 63 anni, erano equamente divisi tra i due sessi e avevano un reddito medio superiore a \$50.000 annui. In entrambe le coorti, circa l'80% dei pazienti era utilizzatore di farmaci.

Valutazione della complessità terapeutica

Durante i 3 mesi di valutazione della complessità terapeutica, i pazienti in terapia con statine hanno ritirato una media di 11,4 farmaci in 5 accessi in farmacia. La maggioranza delle prescrizioni era per terapie di mantenimento e copriva in media di 5,9 diverse classi farmacologiche. Sempre in media, i pazienti hanno ritirato 6,3 farmaci differenti, le prescrizioni sono state compilate da due prescrittori e acquistate in una farmacia.

I dati per i pazienti in terapia con ACEI/ARB erano simili; inoltre, i pazienti hanno assunto questa classe di farmaci mediamente 1,1 volta al giorno e il 10% aveva avuto l'indicazione di assumere il farmaco ≥ 2 volte al giorno.

Rapporto tra complessità e aderenza alla terapia

L'aderenza terapeutica nella coorte di pazienti in terapia con statine e di quelli in terapia con ACEI/ARB è risultata 68,6% e 66,4%, rispettivamente.

Dopo l'aggiustamento per caratteristiche demografiche, comorbidità e sistemi di pagamento, i fattori predittivi indipendenti di peggior aderenza alla terapia comprendevano: un maggior numero di medici prescrittori, accesso a più farmacie e minore *refill consolidation*. Controllando per il numero di statine prescritte, pazienti con basso *refill consolidation* avevano tassi di adesione $< 8,4\%$ rispetto ai pazienti con *refill consolidation* maggiore. Risultati analoghi sono stati osservati nella coorte

ACEI/ARB, in cui un maggior numero di dosi giornaliere era associato ad un'aderenza leggermente peggiore (0,25% per ogni ulteriore dose giornaliera).

In entrambe le coorti, ritirando prescrizioni di più farmaci contemporaneamente si è riscontrata una migliore aderenza.

Diversi i limiti dello studio, alcuni dei quali evidenziati anche da un commento associato: i risultati non possono essere generalizzati a tutte le categorie di pazienti (es. quelli senza assicurazione medica), mancano informazioni cliniche e comportamentali dettagliate (non potendo così individuare le ragioni per cui un paziente sceglie di recarsi più volte in farmacia); il metodo di calcolo dell'adesione potrebbe aver sovrastimato i risultati ed il tasso di *refill consolidation* potrebbe essere stato influenzato dal numero di prescrizioni. Infine, non è possibile escludere che alcuni fattori di confondimento non siano stati considerati, siano stati persi i dati relativi agli acquisti in contanti di farmaci a basso costo e garantire con certezza quali farmaci siano stati realmente assunti dai pazienti.

Dall'analisi effettuata sui pazienti che ricevono prescrizioni di molecole appartenenti a 2 comuni classi di farmaci cardiovascolari, è emerso che la sostanziale complessità del sistema sanitario influenza l'uso dei farmaci da parte dei pazienti con malattie croniche e questa complessità ha un impatto negativo sull'aderenza alla terapia.

Interventi per ridurre tale complessità potrebbero quindi aiutare a migliorare l'aderenza farmacologica.

Conflitto di interesse lo studio è stato in parte finanziato da CVS e National Heart, Lung and Blood Institute. Uno degli autori del commento è stato consulente di alcune ditte farmaceutiche.

Parole chiave: aderenza, complessità terapeutica, studio osservazionale.

Riferimenti bibliografici

Choudhry NK et al. The implication of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. Arch Intern Med 2011; doi:10.1001/archinternmed.2010.495.

Salanitro AH, Kripalani S. Prescription Refill Management and Its Effect on Adherence. Arch Intern Med 2011; doi:10.1001/archinternmed.2010.481.

- Dispositivi medici in evidenza -

Impianto di *stent* medicati versus *stent* metallici a livello delle arterie coronarie di grosso calibro: i risultati dello studio BASKET-PROVE (*Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial-Prospective Validation Examination*)

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Rispetto agli *stent* metallici, l'impianto di *stent* medicati di prima generazione (ad eluizione di sirolimus o paclitaxel) riduce il rischio di restenosi, ma aumenta quello di trombosi tardiva dello *stent*, che a sua volta può provocare morte da cause cardiache e infarto miocardico non fatale.

Tuttavia, nei pazienti con stenosi a livello delle arterie coronarie di grosso calibro che necessitano di *stent* di diametro ≥ 3 mm, la riduzione della restenosi associata agli *stent* medicati è minore. Inoltre, l'occlusione trombotica acuta a tale livello porta a morte improvvisa o ad infarto miocardico, rispetto a quando sono coinvolte le arterie di piccolo calibro.

Nello studio BASKET-PROVE, un trial randomizzato multicentrico (compreso un centro italiano), è stata valutata l'efficacia degli *stent* medicati di prima e di seconda generazione, rispetto agli *stent* metallici, posizionati a livello delle arterie coronarie di grosso calibro.

Tra il 5 marzo 2007 e il 15 maggio 2008, sono stati selezionati i pazienti con coronaropatia cronica o acuta, sottoposti ad impianto di *stent* di diametro ≥ 3 mm. Non sono stati posti limiti per quel che riguarda il numero di lesioni o di vasi trattati, la lunghezza delle lesioni trattate o il numero di *stent* posizionati. Sono stati esclusi i pazienti con shock cardiogeno, con restenosi all'interno dello *stent* o trombosi dello *stent* posizionato prima dello studio, i soggetti senza bypass o con stenosi del bypass, quelli in attesa di un intervento chirurgico entro 12 mesi, quelli che necessitavano di terapia con anticoagulanti orali, quelli con un aumento del rischio di sanguinamento o con intolleranza o mancata compliance a terapia antiaggregante a lungo termine o con situazioni per cui non era possibile effettuare un *follow-up*. Infine, sono stati esclusi i soggetti che necessitavano di *stent* di diametro >4 mm in quanto non sono disponibili *stent* ad eluzione di sirolimus con queste dimensioni.

A tutti i pazienti è stata prescritta una terapia con aspirina (75-100 mg/die) in modo permanente e clopidogrel (75 mg/die) per 1 anno, dopo una dose di carico di 300-600 mg, a prescindere dal tipo di *stent*.

Il *follow-up* clinico consisteva in questionari sottoposti a 12 e a 24 mesi, mentre quello angiografico e la rivascolarizzazione sono stati effettuati solo nei casi necessari.

L'*outcome* primario era rappresentato da un *end point* composito di mortalità da cause cardiache e infarto miocardico non fatale a 2 anni.

Gli *end point* secondari principali includevano la rivascolarizzazione del vaso target e gli eventi tardivi (7-24 mesi dopo l'impianto).

Altre analisi secondarie comprendevano la mortalità da cause cardiache e da tutte le cause, l'infarto miocardico non fatale, la trombosi dello *stent* e un *end point* composito di mortalità da tutte le cause, infarto miocardico non fatale e rivascolarizzazione del vaso target.

Sono stati randomizzati a ricevere un impianto di *stent* 2314 pazienti, di cui 775 con *stent* medicato con sirolimus (Cypher Select, Cordis), 774 con *stent* medicato con everolimus (Xience V, Abbott Vascular) e 765 con *stent* metallici (Vision, Abbott Vascular).

Il tempo mediano di *follow-up* per i sopravvissuti era di 745 giorni, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi. Un totale di 21 pazienti ha ritirato il consenso dopo l'inizio dell'intervento e 38 sono stati persi durante il *follow-up* prima della visita a 2 anni.

Alla visita effettuata ad 1 anno, il 97% dei pazienti stava assumendo almeno un antiaggregante *versus* il 95% alla visita a 2 anni. La percentuale di pazienti in trattamento con aspirina più clopidogrel ad 1 e a 2 anni era, rispettivamente, pari a 82% e 19%.

A due anni di *follow-up*, l'*end point* primario (mortalità da cause cardiache e infarto miocardico non fatale) è stato osservato nel 2,6% dei pazienti con *stent* medicato con sirolimus *versus* il 3,2% dei soggetti con *stent* medicato con everolimus e il 4,8% nel gruppo con *stent* metallici.

Tra *stent* medicati e quelli metallici e tra i due tipi di *stent* medicati non sono state osservate differenze statisticamente significative, sia per quanto riguarda l'*end point* primario combinato sia per gli *end point* considerati singolarmente sia per la trombosi dello *stent*.

L'incidenza di rivascolarizzazione del vaso target non correlata ad infarto del miocardio è risultata pari a 3,7% nel gruppo con *stent* medicato con sirolimus *versus* 3,1% nei pazienti con *stent* ad eluzione di everolimus e 8,9% in quelli con *stent* metallici. Pertanto, rispetto al gruppo con *stent* metallici, è stata osservata una riduzione dell'incidenza ($>50\%$) nei pazienti sottoposti ad impianto di *stent* medicati, senza differenze statisticamente significative tra i due tipi di *stent*.

L'*end point* composito di eventi cardiaci maggiori (mortalità da tutte le cause, infarto miocardico non fatale e rivascolarizzazione del vaso target non correlata ad infarto del miocardio) è risultato ridotto in misura statisticamente significativa in entrambi i gruppi con *stent* medicati rispetto a quello con *stent* metallici, senza differenze tra i due tipi di *stent* medicati.

Gli eventi emorragici maggiori sono stati riportati nel 2,4% dei pazienti, il 76% dei quali ha manifestato gli eventi entro il primo anno, quando a tutti era stato consigliato di assumere aspirina e clopidogrel.

Per valutare le differenze negli *outcome* durante i primi 6 mesi, rispetto ai successivi 18 mesi, sono state effettuate altre analisi. Durante i primi 6 mesi dall'impianto di *stent*, è stata osservata un *trend* verso un'incidenza inferiore dell'*end point* primario con entrambi i tipi di *stent* medicati, rispetto agli *stent* metallici; tuttavia, questo *trend* non risultava statisticamente significativo dopo aver effettuato l'aggiustamento.

Allo stesso modo, un *trend* non statisticamente significativo è stato osservato quando sono stati valutati separatamente la mortalità da cause cardiache e l'infarto miocardico non fatale.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nell'incidenza di trombosi precoce e tardiva dello *stent*. Nei primi 6 mesi dopo l'intervento, è stata osservata una riduzione dell'incidenza di rivascolarizzazione del vaso target non correlata ad infarto miocardico, senza che in seguito sia stato evidenziato un divario significativo tra le curve corrispondenti.

Poiché nello studio sono presenti alcuni limiti, è opportuno considerare questi risultati con cautela. Intanto, lo studio non aveva un potere statistico tale da rilevare piccole differenze negli eventi. Inoltre, non essendo un trial in doppio cieco, in quanto solo i pazienti non erano consapevoli del tipo di *stent* posizionato, potrebbero essersi verificati alcuni *bias*. Infine, i risultati del trial non possono essere applicati ai pazienti con *stent* di diametro inferiore.

Nei pazienti che necessitano di *stent* a livello delle arterie coronarie di grosso calibro, rispetto agli *stent* metallici, l'impianto di *stent* medicati non è risultato associato ad un aumento della mortalità e del rischio di infarto miocardico.

Dopo 2 anni di *follow-up*, tra i due tipi di *stent* medicati (ad eluizione di sirolimus e di everolimus), non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal Basel Cardiovascular Research Foundation e ha ricevuto un grant dal Swiss National Foundation for Research.

Parole chiave: *stent* metallici e medicati, arterie coronarie di grosso calibro, trial randomizzato multicentrico.

Riferimento bibliografico

Kaiser C et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. N Engl J Med 2010; 363: 2310-9.

Valutazione comparativa delle performance dell'impalcatura vascolare biorisorbibile a eluizione di everolimus attraverso la tomografia a coerenza ottica

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Nei giorni scorsi l'Unione Europea ha concesso la conformità CE al primo *stent* biorisorbibile (*Bioresorbable Vascular Scaffolds* - BVS) medicato con everolimus, indicato per il trattamento della malattia coronarica. Lo *stent* BVD, sviluppato dalla Abbott, sarà disponibile a partire da quest'anno in alcuni centri europei, ma la completa commercializzazione è prevista per il 2012.

Diversamente dall'Unione europea, l'FDA ha richiesto ulteriori dati sulla sicurezza dello *stent* prima di decidere per la sua approvazione.

La tecnologia BVS, si legge in una nota dell'azienda produttrice, ripristina il flusso sanguigno riaprendo i vasi ostruiti e sostenendone le pareti per poi dissolversi nel giro di due anni, evitando così al paziente la presenza di una protesi metallica permanente.

L'approvazione è basata sui risultati dello studio ABSORB (*A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system*), prospettico, in aperto, a due fasi, che ha arruolato 131 pazienti di differenti paesi (Australia, Belgio, Danimarca, Francia, Olanda, Nuova Zelanda, Polonia e Svizzera) e pubblicato nel 2009 su *Lancet* (*Patrick W Serruys et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system [ABSORB]: 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. Lancet 2009; 373: 897-910*). La ditta ha già avviato un secondo studio, l'ABSORB EXTEND, che coinvolgerà diversi centri in Asia, Canada, America Latina ed Europa, compresa l'Italia, e che si concluderà alla fine del 2011.

Il presente studio, condotto nell'ambito dell'ABSORB *trial*, ha avuto lo scopo di confrontare il restringimento tardivo e la risposta neointimale di due dispositivi polimerici, il BVS 1.0 ed il BVS 1.1 (una nuova generazione di dispositivi riassorbibili progettati per incrementare la forza radiale e ridurre la perdita dell'integrità meccanica), utilizzando la tomografia a coerenza ottica (OCT) e di valutare le variazioni qualitative nell'aspetto delle maglie quale *marker* di riassorbimento a 6 mesi di *follow-up*.

Lo studio ha arruolato due coorti: la prima (A) ha incluso 30 pazienti trattati nel 2006 con BVS 1.0 (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), un dispositivo costituito da uno scheletro polimerico semi-cristallino di poli-L-lactide e da un supporto copolimerico poli-D,L-lactide che contiene e controlla il rilascio di everolimus. Lo spessore della struttura, interamente riassorbibile, è di 150 µm e le maglie sono distribuite circolarmente in anelli a zig-zag sfasati, ma legati tra loro attraverso tre ponti longitudinali. La seconda coorte (B) ha incluso 101 pazienti trattati nel 2009 con BVS 1.1 (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). Quest'ultimo si differenzia dal precedente per gli anelli a zig-zag in fase, legati tra loro da ponti che permettono di ottenere una maggiore uniformità nella distribuzione delle maglie, la riduzione della superficie non supportata, un maggior supporto della parete vasale ed un rilascio del farmaco più uniforme, senza alterare lo spessore della struttura.

I criteri di inclusione e di esclusione sono stati comuni per entrambe le coorti. Sono stati considerati eleggibili i pazienti di età ≥ 18 anni, con diagnosi di ischemia stabile, instabile o silente, con una nuova lesione in una arteria coronarica nativa di dimensioni comprese tra il 50 ed il 99% del diametro luminale e TIMI di grado ≥ 1 . Sono stati esclusi i pazienti con infarto del miocardio in evoluzione, stenosi dell'arteria coronarica sinistra o destra, presenza di un trombo intracoronarico o di calcificazione pesante, eccessiva tortuosità e lesione che coinvolge un ramo laterale con diametro > 2 mm.

Escludendo dalla presente analisi i pazienti per i quali non era stata effettuata l'OCT al basale ed a 6 mesi di *follow-up*, sono stati inclusi in totale 24 pazienti: 12 trattati con BVS 1.0 e 12 con BVS 1.1; nessuno presentava fratture del dispositivo al basale o a 6 mesi. I due gruppi erano simili per caratteristiche demografiche, mentre si è osservato un *trend* verso una più bassa percentuale di pazienti con ipercolesterolemia (72,7 versus 100%; $p=0,06$) e precedente infarto acuto del miocardio (8,3 versus 41,7%; $p=0,06$) nel gruppo BVS 1.0 rispetto a quello BVS 1.1. Inoltre, i due gruppi differivano significativamente per l'abitudine al fumo: 33% di pazienti fumatori nel gruppo BVS 1.1 versus 0% in quello BVS 1.0 ($p=0,03$). Undici pazienti nella coorte A sono stati trattati con BVS 1.0 di 3 x 12 mm ed 1 solo con BVS 1.0 di 3 x 18 mm, mentre tutti i pazienti della coorte B hanno ricevuto BVS 1.1 di 3 x 18 mm.

A 6 mesi, i restringimenti tardivi, sia assoluti che relativi, sono stati maggiori per i pazienti con BVS 1.0 che per quelli con BVS 1.1 (0,98 versus 0,07 mm² e 13,0 versus 1,0%; $p=0,01$). L'area

neointimale è risultata significativamente più ampia nei trattati con BVS 1.0 che con BVS 1.1 (1,44 versus 0,87 mm²; area ostruita: 23,6 versus 12,3%; p<0.01). Lo spessore neointimale è stato maggiore con BVS 1.0 che con BVS 1.1 (166,0 versus 76,4 µm; p<0,01). L'aspetto delle maglie è stato preservato in solo il 2,9% dei pazienti con BVS 1.0, mentre è rimasto invariato nei trattati con BVS1.1.

Gli autori sottolineano diversi limiti dello studio: l'esiguo numero dei pazienti reclutati e il disegno in aperto; le differenze tra i pazienti; le differenti tecnologie impiegate per l'OCT, dovute all'evoluzione della tecnologia; la differenza nella lunghezza del dispositivo che potrebbe aver favorito il BVS 1.1 per una maggiore ancoraggio nella parte sana del vaso.

Il BVS 1.1 ha mostrato un restringimento tardivo ed una crescita neointimale a 6 mesi inferiori al BVS 1.0, pertanto sono stati osservati una minore perdita angiografica tardiva, una minore perdita di OCT e degli ultrasuoni intravascolari con BVS 1.1. Queste differenze vengono spiegate dagli autori come imputabili alla degradazione polimerica che porta a variazioni nella microstruttura e nella riflettenza.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Abbott. Un autore è consulente di Abbott, Biosensors, Boston Scientific, Cordis e Medtronic.

Parole chiave: dispositivi medici, tecnologia biorassorbibile, stent.

Riferimento bibliografico

Gomez-Lara J et al. A comparative assessment by optical coherence tomography of the performance of the first and second generation of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. Eur Heart J 2010; doi: 10.1093/eurheartj/ehq458.

Il nuovo design di *stent* ureterale non migliora la qualità della vita: uno studio randomizzato controllato

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

Gli *stent* ureterali risultano altamente efficaci nell'assicurare il drenaggio renale in seguito ad intervento chirurgico o ridurre l'ostruzione ureterale, ma determinano una riduzione della qualità della vita in più dell'80% dei pazienti. Per ridurre i sintomi fastidiosi i produttori di *stent* hanno modificato il *design* e la composizione del materiale.

Lo *stent* Polaris, fabbricato con materiale Percuflex rigido nella porzione prossimale e con Percuflex morbido all'estremità distale, combina la facilità di posizionamento di un dispositivo rigido con la comodità di una struttura morbida. Ha inoltre un rivestimento di Hydro-Plus™ che ne facilita l'inserimento e migliora l'interfaccia fra *stent* ed uretra. Lo *stent* InLay®, d'altra parte, sembra meglio tollerato rispetto ad altri modelli, oltreché possedere la capacità di ammorbidirsi per il 50% a temperatura corporea ed avere un rivestimento idrofilico facilitante l'inserimento ed entrambe le estremità a spira che ne impediscono lo spostamento.

Scopo dello studio è stato valutare il nuovo dispositivo Polaris rispetto a InLay® in termini di sintomatologia e qualità di vita.

Tra settembre 2002 e settembre 2006 è stato condotto uno studio randomizzato controllato in cieco su pazienti, ricoverati al *Bristol Urological Institute* (Gran Bretagna) per ostruzione ureterale da calcoli prima di litotrissia o dopo uretroscopia e sottoposti a cateterismo ureterale.

I criteri di esclusione sono stati: ostruzione a livello del giunto pielo-ureterale, tumori del tratto superiore, preesistenza di cateteri a permanenza, presenza di infezione del tratto urinario, gravidanza o età <16 anni.

Sono stati valutati 206 pazienti, fra questi 4 sono stati esclusi, 29 non hanno avuto bisogno dello stent dopo l'intervento e 3 hanno ricevuto uno stent diverso. Dei 170 individui sottoposti a cateterismo ureterale, 11 sono stati successivamente esclusi dallo studio dal momento che 7 soggetti hanno richiesto un ulteriore intervento chirurgico e 4 pazienti hanno richiesto l'inserimento di stent a permanenza. I cateteri (diametro 6Fr e lunghezza 24 o 26 cm) sono stati posizionati per via retrograda con la guida di un fluoroscopio. A tutti i soggetti è stato somministrato l'*Ureteral Stent Symptom Questionnaire* (USSQ; Joshi HB et al. *J. Urol.* 2003;169:1060) dopo 2 settimane dall'intervento e dopo una settimana dalla rimozione, per determinare sintomi urinari, dolore, stato di salute generale (abilità ad eseguire attività fisica leggera e pesante, stato d'animo ed attività sociale), capacità lavorativa, attività sessuale ed altri inconvenienti.

Sono stati arruolati 159 pazienti, sottoposti a cateterismo ureterale con stent InLay o Polaris, ma solo 98 soggetti (n=45 con InLay; n=53 con Polaris) hanno restituito il questionario correttamente compilato. Entrambi i gruppi sono risultati paragonabili per sesso ed età. Nessuna differenza significativa è stata rilevata per lo stato di salute sebbene i soggetti di entrambi i gruppi (InLay versus Polaris) abbiano chiesto aiuto per gli effetti collaterali associati al dispositivo (36% versus 43%, p=0,81). I sintomi più diffusi sono stati ematuria (73% versus 62%; p>0,05) e dolore (91% versus 94%; p=0,28) che si sono ridotti in seguito a rimozione del dispositivo (rispettivamente 40% e 43%; p=0,05). In media tali sintomi hanno costretto i soggetti a rimanere a letto per un periodo paragonabile. I pazienti di entrambi i gruppi (60% versus 66%; p=0,79) hanno dichiarato di non voler essere sottoposti a cateterismo ureterale in futuro per i sintomi fastidiosi e debilitanti.

Questo studio sulla qualità della vita in pazienti con stent ureterale dal design innovativo (Polaris) rispetto a quello tradizionale (InLay) rivela che non ci sono differenze significative sui sintomi ed il dolore urinario ad indicare che i miglioramenti apportati non sono ancora sufficienti a minimizzarne gli effetti collaterali.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: stent ureterale, qualità vita, dispositivi medici.

Riferimento bibliografico

Davenport K et al. New ureteral stent design does not improve patient quality of life: a randomized, controlled trial. *J Urol.* 2011;185:175-8.



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; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

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

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 Ilaria Campesi (Università di Sassari) 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 Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Martina Pavanetto (Università di Padova) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: webmaster@sifweb.org

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF
Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet 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), 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, 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 con oggetto: CANCELLA.