



Newsletter numero 80 del 01.06.2011

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

- Beta-agonisti a lunga durata d'azione vs anticolinergici: efficacia in pazienti anziani affetti da BPCO
- Associazione tra eventi cerebrovascolari e farmaci antidepressivi: uno studio *case-crossover*
- Exenatide una volta a settimana determina un maggiore miglioramento del controllo glicemico rispetto a exenatide due volte al giorno in pazienti con diabete di tipo 2: lo studio DURATION-5 (Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in HBA1C, Weight, and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once Weekly)
- Inibitori di pompa protonica e rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti trattati con aspirina dopo un primo evento di infarto miocardico: studio nazionale *propensity score matched*
- Prevenzione dell'ulcera peptica con esomeprazolo in pazienti a rischio in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio: il trial clinico randomizzato OBERON
- Rischio di tromboembolismo venoso non fatale in donne che utilizzano contraccettivi orali contenenti drospirenone in confronto a donne che usano contraccettivi orali contenenti levonorgestrel: studio caso controllo utilizzando dati di richiesta di rimborso negli Stati Uniti
- Antagonisti dei leucotrieni come terapia di prima linea o aggiuntiva nel controllo dell'asma
- Eritropoietina endovenosa in pazienti con infarto del miocardio e sovraslivellamento del tratto ST: studio *Reduction of Infarct Expansion and Ventricular Remodeling With Erythropoietin After Large Myocardial Infarction* (REVEAL)
- **Dispositivi medici in evidenza** -
 - Influenza dell'uso di dispositivi per chiusura vascolare sull'incidenza e trattamento chirurgico delle complicanze al sito d'accesso dopo intervento percutaneo
 - L'applicazione dell'economia sanitaria alla formulazione di una politica sanitaria: i dispositivi differiscono dai farmaci?
 - La terapia con dispositivi medici e le pratiche di rimborso nei Paesi Europei: uno scenario eterogeneo

Beta-agonisti a lunga durata d'azione vs anticolinergici: efficacia in pazienti anziani affetti da BPCO

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

La BPCO è una condizione patologica che affligge il 12-20% degli adulti sopra i 40 anni; essa è la quinta causa di morte nel mondo e si è ipotizzato possa divenire la quarta entro il 2030. In letteratura si è ampiamente dimostrato che i β -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e gli anticolinergici, somministrati per via inalatoria, migliorano l'*outcome* della malattia; entrambi, infatti, vengono consigliati nelle forme moderate e severe di BPCO. Scarsi sono, finora, i dati relativi ai differenti effetti terapeutici delle due classi di farmaci.

L'obiettivo del presente studio è valutare la sopravvivenza di pazienti anziani affetti da BPCO a cui inizialmente fosse stato prescritto un LABA rispetto a quelli in trattamento con un anticolinergico inalatorio.

Si tratta di uno studio retrospettivo di coorte, condotto in Ontario (Canada) su una popolazione di pazienti con più di 66 anni (in cui è frequente riscontrare manifestazioni più gravi di malattia e la cui documentazione è più facilmente reperibile), cui fosse stata precedentemente posta diagnosi di BPCO, con nuova prescrizione di LABA o anticolinergici inalatori a lunga durata d'azione (non in associazione) nel periodo 1 luglio 2003-31 marzo 2007 (è stata considerata la data della prima ricetta medica). Il termine "nuova prescrizione" indica che il paziente non aveva assunto nessuna delle due classi di farmaci nei 12 mesi precedenti. I dati relativi al singolo paziente sono stati estrapolati dai database scelti come riferimento dagli sperimentatori (*Ontario Health Insurance Plan; Registered Persons Database; Ontario Drug Benefit Program; Discharged Abstract Database; National Ambulatory Care Reporting System Database of the Canadian Institute of Health Information; Ontario Health Insurance Plan Physician Claims; Canadian Community Health Survey*). La durata del *follow-up* è stata in media 3,2 e 3,3 anni nei gruppi che avevano assunto anticolinergici e LABA rispettivamente (massimo 5,5 anni): i pazienti ancora vivi sono stati censiti il 15 marzo 2009.

L'*outcome* primario è rappresentato dalla mortalità per qualsiasi causa (i database sanitari consultati non forniscono la causa di morte). Gli *outcome* secondari sono: ospedalizzazione ed accessi in Pronto Soccorso (PS) a causa della malattia; malattie respiratorie correlate (influenza, bronchite acuta o polmonite); malattie cardiovascolari (infarto miocardico acuto, ischemia miocardica, scompenso cardiaco congestizio, aritmie) o cerebrovascolari. L'ospedalizzazione e gli accessi in PS a causa della malattia sono stati considerati come un *endpoint* combinato con la mortalità: ciò in virtù del fatto che la mortalità è frequentemente conseguenza dell'esacerbazione delle cause che portano all'ospedalizzazione ed agli accessi in PS (il censimento risulta, quindi, uno strumento inappropriato per la valutazione della mortalità).

Sono stati inclusi 46.403 pazienti (28.563 che avevano assunto anticolinergici e 17.840 LABA) con diagnosi di BPCO (età media 77 anni; 49% donne). La mortalità globale è stata del 38,2%: il 39,9% degli affetti appartenenti al gruppo trattato con anticolinergici ed il 36,5% di quelli in terapia con LABA sono deceduti durante il *follow-up*. Si è registrata una mortalità maggiore nei pazienti a cui inizialmente era stato prescritto un anticolinergico inalatorio a lunga durata d'azione rispetto a quelli cui era stato consigliato un LABA (HR aggiustato 1,14 [95% IC, 1,09-1,19]). Anche i tassi di ospedalizzazione (33,3% anticolinergici vs 30,7% LABA; HR aggiustato 1,13 [95% IC, 1,05-1,16]) e degli accessi in PS a causa della malattia (12,2% anticolinergici vs 11,7% LABA; HR aggiustato 1,09 [95% IC, 1,00-1,17]) sono risultati più elevati nei pazienti che avevano assunto anticolinergici.

I risultati di questo studio osservazionale, longitudinale, basato sulla popolazione dimostrano che, in pazienti con BPCO, il trattamento *ex novo* con anticolinergici a lunga durata d'azione aumenta del 14% il rischio di morte rispetto a coloro che ricevono con nuovo trattamento un LABA; i pazienti con anticolinergici inalatori a lunga durata d'azione sono inoltre più a rischio d'accesso al PS per esacerbazione di BPCO o eventi correlati. Il rischio incrementale sembra essere indipendente dal sesso del paziente, da pre-esistenti patologie associate o da diagnosi di BPCO confermata con la spirometria. Scarsi sono, finora, i dati in letteratura che confrontano i differenti effetti terapeutici delle due classi di farmaci in esame: è proprio questo

l'aspetto innovativo del presente lavoro. Gli autori sottolineano che pur rimanendo gli RCT il *gold standard* per lo studio dell'efficacia dei trattamenti farmacologici, studi osservazionali, come questo, possono fornire informazioni complementari: in primo luogo, gli RCT spesso limitano il campione, a causa dei rigidi criteri di inclusione ed esclusione; inoltre, difficilmente si riescono ad arruolare solo pazienti che non hanno assunto nessuna delle due classi di farmaci nei 12 mesi precedenti (si veda come esempio lo studio TORCH (Calverley et al, NEJM 2007, 356: 775-789); infine, un RCT è frequentemente troppo breve e la popolazione poco numerosa per poter osservare eventi così rari come la mortalità. Gli autori stessi riconoscono, tuttavia, che lo studio mostra dei limiti. La diagnosi di BPCO è stata considerata valida sulla base di quanto riportato dai dati sanitari dei database di riferimento; il percorso clinico-diagnostico non prevedeva, quindi, obbligatoriamente l'esecuzione di esami spirometrici, per altro in ogni caso non consultabili: ciò rappresenta uno dei limiti più evidenti dello studio. Le linee guida sottolineano, infatti, la necessità delle prove di funzionalità respiratoria nel porre diagnosi di malattia; in questo modo, altre patologie respiratorie ostruttive, come l'asma, possono essere state erroneamente classificate come BPCO. Inoltre, la *compliance* è spesso scarsa ed esiste la possibilità che il paziente abbia fatto contemporaneamente parte di altre sperimentazioni cliniche.

In pazienti anziani, affetti da BPCO di grado moderato, cui inizialmente sia stato prescritto un LABA si è registrata una mortalità significativamente inferiore rispetto a quelli cui sia stato prescritto un anticolinergico inalatorio a lunga durata d'azione. Ulteriori studi sono, comunque, necessari per confermare tali conclusioni e per verificare tali risultati in pazienti più giovani.

Parole chiave: BPCO; anticolinergici inalatori a lunga durata d'azione; LABA; studio di coorte.

Bibliografia

Gershon A, et al. Comparison of Inhaled Long-Acting β -Agonist and Anticholinergic Effectiveness in Older Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2011 May 3;154(9):583-92.

Associazione tra eventi cerebrovascolari e farmaci antidepressivi: uno studio case-crossover

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

Lo *stroke* è la seconda causa di morte e la sesta causa di malattia nel mondo. La depressione è un fattore di rischio indipendente per lo *stroke* ed è un fattore importante di disabilità, tanto che la prevalenza di utilizzo dei farmaci antidepressivi è aumentata in molti paesi. Se gli antidepressivi siano associati ad una riduzione delle complicanze cardiovascolari correlate alla depressione resta ancora da chiarire, e soprattutto non sono ancora chiari i loro effetti cerebrovascolari, poiché evidenze scientifiche associano questi farmaci (in particolare gli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, SSRI) ad un aumento delle complicanze emorragiche e della vasocostrizione delle grandi arterie cerebrali.

L'obiettivo del presente studio case-crossover è di analizzare l'associazione tra il rischio di *stroke* e l'assunzione di farmaci antidepressivi, ipotizzando che l'assunzione acuta di antidepressivi, in particolar modo quelli con un elevato grado di inibizione della ricaptazione della serotonina, possa aumentare il rischio di *stroke*.

Nel trial sono stati inclusi i dati di tutti gli individui con *stroke* che, nel periodo 1 gennaio 1997-31 dicembre 2007, sono stati arruolati nel database *National Health Insurance Research* di Taiwan, database sia ambulatoriale che ospedaliero, nel quale sono raccolte informazioni che includono dati demografici, diagnosi, spese mediche e prescrizioni.

Sono stati inclusi i soggetti ricoverati in regime ospedaliero con una diagnosi principale di *stroke* in base ai codici ICD-9-CM 430, 431, e 432.x per lo *stroke* emorragico; 433.x, 434.x, e

435.x per lo *stroke* ischemico e 436.x per gli altri tipi di *stroke*. La data indice si riferisce alla data in cui ai soggetti è stata registrata una prima ospedalizzazione per *stroke*.

I criteri di esclusione sono stati: soggetti con diagnosi ospedaliera o ambulatoriale di malattie cerebrovascolari con un codice ICD-9-CM (430-438.x) nel 1997; soggetti con diagnosi di trauma cranico (Codice ICD-9-CM: 800.x, 804.x, 850.x, 854.x, o 959.x) al momento della prima ospedalizzazione per *stroke*; e soggetti ricoverati in ospedale entro 1 anno prima la data indice.

Allo studio sono stati ammessi 334.249 pazienti. Tra questi, 26.171 (7,8%) avevano almeno una prescrizione di antidepressivi entro 1 anno prima della comparsa di *stroke*. Sono stati successivamente esclusi dallo studio i pazienti in terapia con melitracen-flupentixolo* (N=1.957), associazione di un antidepressivo triciclico con un antipsicotico tipico. Per lo studio in esame, sono stati quindi valutati 24214 soggetti.

Nel presente studio *case-crossover*, dove ogni soggetto rappresenta il proprio controllo, l'*odds ratio* è stato calcolato come rapporto tra i pazienti esposti solo durante il periodo caso di 14 giorni (1-14 giorni prima della data indice) e i pazienti esposti solo durante il periodo controllo di 14 giorni (15-28 giorni prima della data indice).

Relativamente ai soggetti arruolati, oltre all'età e al sesso, è stato valutato lo stato di salute generale con l'indice di comorbidità di Charlson, che è la somma del punteggio ponderato di 19 patologie associate. La diagnosi di disturbi dell'umore è stata definita con uno qualsiasi dei codici ICD-9-CM 296.x, 300.4 e 311 in regime ambulatoriale entro l'anno prima dello *stroke*.

I farmaci antidepressivi sono stati classificati in quattro gruppi in base al loro meccanismo di azione: antidepressivi triciclici; SSRI; inibitori delle mono-amminoossidasi e altri antidepressivi. Gli SSRI e gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NRI) sono stati suddivisi in relazione al grado di inibizione (in base alla costante di dissociazione, K_d) del trasportatore della serotonina e della noradrenalina rispettivamente in tre gruppi: alto ($K_d < 1$ nmol/L; < 100 nmol/L), intermedio (K_d 1-10 nmol/L; 100-1000 nmol/L), e basso ($K_d > 10$ nmol/L; > 1000 nmol/L).

L'assunzione di un antidepressivo è stata definita come la prescrizione di un antidepressivo per almeno 1 giorno durante il periodo caso o il periodo controllo, definendo come dose giornaliera la dose media di mantenimento assunta al giorno. Per l'analisi degli effetti dose-risposta degli antidepressivi sul rischio di *stroke*, la dose media giornaliera è stata classificata in quattro *range* in base alla *Defined Daily Dose*: 0; > 0 e $< 0,5$; $\geq 0,5$ e < 1 ; e ≥ 1 .

Dall'analisi dei dati dei 24.214 pazienti con almeno una prescrizione di farmaci antidepressivi nel corso dell'anno precedente la prima ospedalizzazione *per stroke*, ne derivano i seguenti risultati:

-L'età media di insorgenza di *stroke* è stata 68,6 anni (SD=12,0); il 48,3% dei soggetti dello studio erano donne; il 36,3% con disturbi dell'umore; il 75,9% con *stroke* ischemico. Il numero medio di prescrizioni di antidepressivi nel corso dell'anno precedente era stato 5,3 (SD=6,5, range=1-138).

-L'assunzione di farmaci antidepressivi nelle 2 settimane prima dello *stroke* è risultata associata ad un aumento del rischio di *stroke* del 48%. Tuttavia, la relazione tra il rischio di *stroke* e l'uso di antidepressivi nelle 2 settimane precedenti l'evento, è stata associata negativamente con il numero di prescrizioni di antidepressivi nel corso dell'anno precedente ($P < 0,001$): nessuna associazione tra rischio di *stroke* e antidepressivi per i pazienti con un numero di prescrizioni comprese fra 3 e 5, e minore rischio di *stroke* in pazienti con più di 6 prescrizioni di antidepressivi. Il maggiore rischio di *stroke* è stato riscontrato in pazienti con 1 o 2 prescrizioni di antidepressivi nel corso dell'anno precedente.

-L'aumento del rischio di *stroke* si è registrato in misura maggiore per il tipo ischemico (*odds ratio* aggiustato=2,52, 95% IC=2,23-2,84) che per il tipo emorragico (*odds ratio* aggiustato=1,92; 95% IC=1,49-2,47). Inoltre gli antidepressivi SSRI con un alto grado d'inibizione hanno mostrato un maggior rischio di *stroke* rispetto a quelli con inibizione bassa o intermedia, così come il rischio è stato minore nei casi di antidepressivi NRI con alto grado d'inibizione, rispetto a quelli con inibizione bassa o intermedia.

Gli autori sottolineano che i loro risultati sono in accordo con quelli di studi precedenti, in cui era stata dimostrata l'associazione tra l'uso di farmaci antidepressivi e l'aumento del rischio di *stroke* sia ischemico che emorragico, con la differenza che in questo studio il grado di inibizione del trasportatore della serotonina si associa ad un aumento del rischio di *stroke* emorragico; questo fenomeno viene spiegato dagli autori stessi ricorrendo all'effetto

antiaggregante degli antidepressivi SSRI. Per questa classe di antidepressivi è stata tuttavia riscontrata anche un'associazione con lo *stroke* ischemico, che sarebbe dovuto alla vasocostrizione mediata dai recettori serotoninergici presenti sulle cellule muscolari lisce, a cui conseguono fenomeni tromboembolici nelle arterie cerebrali. Tuttavia, anche l'uso di inibitori con bassa inibizione del trasportatore della serotonina si è associato ad un eccesso di rischio di *stroke*, a prescindere dal tipo di *stroke*. Gli autori stessi sottolineano la necessità di ulteriori indagini per evidenziare i meccanismi molecolari sottostanti a tale effetto.

A fronte di alcune limitazioni dello studio (per esempio, i criteri di selezione dei soggetti e i limiti propri del *database* impiegato) le novità dello studio sono: 1) il rischio di *stroke* aumenta con la dose media giornaliera dell'antidepressivo; 2) l'entità del rischio di *stroke* dipende dalla durata del trattamento antidepressivo, per cui è maggiore in soggetti con poche prescrizioni di antidepressivi nell'anno precedente e minore in soggetti con 3 o 4 prescrizioni e che assumono antidepressivi da lungo tempo; in questi ultimi è stato riscontrato addirittura un effetto protettivo degli antidepressivi nei confronti del rischio di *stroke*, in virtù probabilmente del loro effetto antiaggregante.

I risultati di questo studio suggeriscono quindi che l'uso di farmaci antidepressivi contribuisce ad un aumento del rischio di *stroke* pari al 48%. Gli effetti sembrano essere dose-dipendente e sono stati osservati solo nei casi di prime prescrizioni. Il maggiore rischio è stato dimostrato per gli antidepressivi ad elevata inibizione della ricaptazione della serotonina.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da Ely Lilly, Janssen e AstraZeneca

Parole chiave: *stroke*, antidepressivi, studio case-crossover

Riferimento bibliografico

Chi-Shin Wu et al. Association of cerebrovascular events with antidepressant use: a case-crossover study. *Am J Psychiatry* 2011; 168(15):511-21.

*Farmaci non in commercio in Italia.

Exenatide una volta a settimana determina un maggiore miglioramento del controllo glicemico rispetto a exenatide due volte al giorno in pazienti con diabete di tipo 2: lo studio DURATION-5 (*Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in HBA1C, Weight, and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once Weekly*)

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'*American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes treatment algorithm* pubblicato nel 2009 riporta come gli agonisti del recettore GLP-1 possano essere considerati una terapia di aggiunta, anche se poco validata se il controllo glicemico nel paziente diabetico non viene raggiunto in seguito a variazioni dello stile di vita e terapia con metformina. Tra questi l'exenatide somministrata 2 volte al giorno (ExBID) ha mostrato benefici nel controllo glicemico e determina un miglioramento nei fattori di rischio cardiovascolari quali pressione arteriosa e profilo lipidico. La formulazione di exenatide a rilascio prolungato da somministrare una volta alla settimana (ExQW), ancora sotto revisione da parte delle autorità regolatorie, sembra avere gli stessi effetti sul controllo glicemico e sulla perdita di peso con miglioramento del profilo lipidico. Inoltre migliora la *compliance* del paziente.

L'obiettivo dello studio DURATION-5 è stato quello di confrontare gli effetti di ExQW con quelli di ExBID sul controllo della glicemia, sul peso corporeo e di valutarne il profilo di sicurezza.

Si tratta di uno studio randomizzato, controllato con comparatore, *open-label*, su efficacia, sicurezza e tollerabilità di ExQW verso ExBID. I pazienti (254) sono stati randomizzati 1:1 ai seguenti trattamenti: 2 mg sottocute una volta alla settimana per 24 settimane o 5 µg 2 volte al giorno per 4 settimane seguito da 10 µg 2 volte al giorno per 20 settimane. I criteri di inclusione sono stati: età >18 anni, diagnosi di diabete di tipo 2, pazienti in buona salute, sottoposti per almeno 2 mesi solo a terapia dietetica ed esercizio fisico o a un regime stabile efficace di metformina, sulfanilurea, tiazolidinedioni o una combinazione di questi. Altri criteri di inclusione comprendevano valori di HbA1c tra 7,1 e 11%, glucosio plasmatico a digiuno <280 mg/dl e BMI di 25–45 kg/m².

I pazienti non dovevano apportare modifiche all'assunzione di antidiabetici orali, di ipolipemizzanti e di farmaci antipertensivi nel corso dello studio e non potevano assumere farmaci per la perdita di peso.

L'*endpoint* primario è stato la modificazione dei livelli di HbA1c dal valore all'inizio dello studio rispetto alle 24 settimane di trattamento. Gli *endpoint* secondari includevano la valutazione del peso corporeo, del glucosio plasmatico a digiuno, la proporzione di soggetti che raggiungevano valori di HbA1c <7% e ≤6,5% alle 24 settimane, la proporzione dei pazienti che raggiungevano glucosio plasmatico a digiuno di ≤126 mg/dl alle 24 settimane, la valutazione della pressione sistolica e diastolica, il profilo lipidico a digiuno, il profilo di sicurezza e tollerabilità.

Dei 252 pazienti randomizzati (ExQW=129, ExBID=123) l'81% ha completato lo studio. Dopo 24 settimane ExQW ha determinato modificazioni maggiormente significative rispetto alla somministrazione di ExBID nei livelli di HbA1c (-1,6±0,1% vs -0,9±0,1%) e di glucosio plasmatici a digiuno (-35±5 mg/dl vs -12±5 mg/dl). Una riduzione simile nei 2 gruppi è stata osservata per quanto riguarda la riduzione del peso corporeo (-2,3±0,4 kg e -1,4±0,4 kg rispettivamente). Una riduzione significativa della pressione sistolica a 24 settimane è stata osservata nel gruppo trattato con ExQW, ma non nel gruppo trattato con ExBID, mentre nessuna variazione significativa è stata osservata per la pressione diastolica in entrambi i bracci dello studio. Sono state inoltre riscontrate riduzioni significative nel colesterolo totale a digiuno e nelle LDL in seguito a somministrazione di ExQW, mentre nessuna variazione di rilievo è emersa dal trattamento con ExBID.

Entrambi i trattamenti sono risultati ben tollerati. La nausea moderata e transitoria, riportata come evento avverso più comune, è stata meno frequente nel braccio ExQW rispetto a quello ExBID (14% vs 35% rispettivamente). Le reazioni nel sito di iniezione sono risultate poco frequenti ma più comuni nei pazienti trattati con ExQW.

L'incidenza di eventi avversi gravi è stata bassa, sia nel braccio ExQW (2%) che nel braccio ExBID (4%). Un incremento statisticamente significativo nella frequenza cardiaca è stato osservato in entrambi i bracci [ExQW +4,1 (2,5-5,6) battiti/minuto, ExBID +2,1 (0,4-3,7 battiti/minuto)], non associato a comparsa di aritmie o di eventi avversi cardiovascolari. Circa il 73% dei pazienti con ExQW ed il 51% dei pazienti con ExBID sono risultati positivi allo sviluppo di anticorpi anti-exenatide.

I risultati riportati nel presente studio DURATION-5 confermano e migliorano i risultati osservati nei precedenti studi DURATION.

La somministrazione di ExQW determina un miglior controllo glicemico, con minori episodi di nausea rispetto a ExBID. Entrambe le formulazioni determinano perdita di peso di entità sovrapponibile.

Il disegno dello studio *open-label* rappresenta una importante limitazione che può influenzare il comportamento e le aspettative dei pazienti. Il ritiro dei pazienti con ExBID è maggiore rispetto a quelli con ExQW, anche se si è osservata una riduzione sovrapponibile della HbA1c, che, secondo gli autori, non influisce sulla valutazione degli *outcome*.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di alcune case farmaceutiche

Parole chiave: exenatide, diabete di tipo 2, studio open-label randomizzato

Riferimento bibliografico

Blevins T, et al. DURATION-5: Exenatide Once Weekly Resulted in Greater improvements in Glycemic Control Compared with Exenatide Twice Daily in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1301–1310, 2011.

Inibitori di pompa protonica e rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti trattati con aspirina dopo un primo evento di infarto miocardico: studio nazionale propensity score matched

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

La possibile interazione tra aspirina e Inibitori di Pompa Protonica (PPI) con conseguente riduzione dell'effetto antitrombotico ed un aumento del rischio cardiovascolare in pazienti che ricevono la terapia di combinazione è un argomento molto dibattuto.

Questo studio osservazionale retrospettivo su base nazionale è stato condotto su una coorte numerosa di pazienti ricoverati in ospedale dopo un primo evento di infarto miocardico, per valutare il rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al trattamento concomitante con aspirina e PPI.

L'analisi è stata eseguita utilizzando quattro registri nazionali danesi. Sono stati combinati i dati dei ricoveri primari in ospedale, delle prescrizioni mediche registrate in farmacia, dei ricoveri ospedalieri successivi e dei decessi di 3,7 milioni di individui. Il registro nazionale danese dei pazienti contiene i ricoveri ospedalieri in Danimarca con una diagnosi primaria ed eventualmente una o più diagnosi secondarie codificate secondo l'*International Classification of Disease*. Il registro delle prescrizioni nazionali include le registrazioni di ciascuna prescrizione dispensata dalle farmacie danesi. Sono stati identificati in modo consecutivo tutti i pazienti con età ≥ 30 anni, ricoverati in ospedale per un primo evento di infarto miocardico come diagnosi primaria o secondaria tra il 1997 e il 2006, escludendo quelli trattati con clopidogrel a causa della recente possibile interazione evidenziata con i PPI. Lo studio ha incluso solo i pazienti trattati con aspirina. I pazienti sono stati arruolati in base alle prescrizioni dispensate entro 30 giorni dalla dimissione. Per garantire lo stesso tempo di esposizione ad aspirina a tutti i pazienti e minimizzare il rischio dell'errore dovuto all'*immortal time bias*, gli autori hanno incluso i pazienti sopravvissuti almeno 30 giorni dopo la dimissione. Le informazioni sull'uso concomitante dei farmaci sono state ottenute in base alle prescrizioni mediche nei 90 giorni successivi alla dimissione (180 giorni per le statine) eccetto per gli inibitori di pompa protonica, gli anti-H₂, e i FANS che erano basate su tutte le prescrizioni entro 1 anno dalla dimissione. L'informazione comprendeva la data di dispensazione, il tipo di farmaco, la quantità e la dose e i giorni di fornitura, ma non contiene i dati sull'aderenza riportata dal paziente. L'uso corrente è stato definito nel periodo dalla data di prescrizione alla fine del periodo di dispensazione del farmaco. La dose standard di aspirina dopo infarto del miocardio in Danimarca è di 75 mg/die. L'esito primario era rappresentato dall'*end-point* combinato di morte per cause cardiovascolari e riammissione in ospedale per infarto miocardico o ictus. Gli esiti secondari erano costituiti da tutte le cause di morte, decesso cardiovascolare e secondo ricovero in ospedale per infarto miocardico o ictus. Il rischio per l'*end-point* primario è stato analizzato mediante analisi di Kaplan-Meier, modello dei rischi proporzionali di COX e modello dei rischi proporzionali di COX propensity score matched.

Un totale di 97.499 adulti con età maggiore di 30 anni è stato ricoverato in ospedale per un primo evento di infarto miocardico. Sono stati esclusi 48.047 pazienti: 19.215 sono deceduti prima o entro 30 giorni dalla dimissione, 28.673 sono stati trattati con clopidogrel, e 159 non avevano dati sufficienti. Dei restanti 49.452 pazienti, 19.925 hanno ricevuto una prescrizione di aspirina entro 30 giorni. Di questi, 4.306 (21,6%) hanno ricevuto almeno una prescrizione di PPI e 661 (3,3%) almeno una prescrizione di anti-H₂ entro un anno dalla dimissione. L'*hazard ratio* (HR) per l'*end-point* combinato nei pazienti che hanno ricevuto inibitori di pompa protonica, calcolato con il modello tempo dipendente dei rischi proporzionali di Cox, è risultato 1,46 (95% IC: 1,33-1,61; $p > 0,001$) e con il modello propensity score matched basato su 8.318

pazienti è stato 1,61 (95% IC: 1,45-1,79; $p < 0,001$). Un'analisi di sensibilità non ha dimostrato aumento del rischio se invece di PPI venivano utilizzati farmaci anti- H_2 : HR 1,04 (95% IC: 0,79-1,38; $p = 0,78$). Ulteriori analisi di sensibilità non hanno fornito evidenza di differenze esistenti tra dosi elevate (150 mg) e dosi ridotte (75-100 mg) di aspirina o dosi elevate e ridotte di PPI ($p = 0,92$ e $p = 0,49$ rispettivamente).

L'aumento del rischio osservato in questo studio può essere interpretato attraverso la formulazione di varie ipotesi: 1) la variazione del pH gastrico determinata dai PPI può causare una ridotta biodisponibilità dell'aspirina con diminuzione dell'attività antiaggregante e aumento del rischio cardiovascolare; 2) il trattamento con PPI aumenta il rischio di eventi avversi cardiovascolari a causa di un meccanismo fisiologico e biologico sconosciuto; 3) l'aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associato al trattamento concomitante con aspirina e PPI è provocato da una differenza non quantificata delle comorbidità basali presenti nella popolazione in studio; 4) l'aumento del rischio cardiovascolare in questi pazienti può essere il risultato di una combinazione delle precedenti spiegazioni. I punti di forza di questo studio comprendono il campione numeroso e il fatto che lo studio è basato su una coorte nazionale non selezionata di pazienti con infarto miocardico, difficilmente influenzata da *bias* di selezione. Le maggiori limitazioni riguardano la possibilità di generalizzare i risultati ottenuti ad altri gruppi razziali ed etnici e la mancanza di informazioni sull'indicazione d'uso dei PPI.

Nei pazienti trattati con aspirina per un primo infarto miocardico, è stato osservato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associato all'uso concomitante di PPI. Questo studio è stato il primo a valutare gli effetti clinici di una possibile interazione tra aspirina e PPI, analizzando il rischio di eventi cardiovascolari in una popolazione nazionale non-selezionata di pazienti con un primo infarto miocardico.

Parole chiave: aspirina-inibitori di pompa protonica, rischio cardiovascolare, studio osservazionale di coorte

Conflitto di interessi: gli autori non dichiarano conflitti di interesse. Lo studio è finanziato dalla Danish Heart Foundation

Riferimento bibliografico

Charlot M et al. *Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study*. BMJ 2011;342:2690.

Prevenzione dell'ulcera peptica con esomeprazolo in pazienti a rischio in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio: il trial clinico randomizzato OBERON

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

L'Acido acetilsalicilico (ASA) è associato ad eventi avversi gastrointestinali anche quando viene somministrato a bassi dosaggi in pazienti ad alto rischio cardiovascolare; fattori predisponenti sono l'età avanzata e una pregressa storia di ulcera. Le complicanze gastrointestinali in tali soggetti possono condurre alla sospensione del trattamento con ASA ed aumentare, così, il rischio di gravi eventi cardiovascolari. Pertanto, l'utilizzo di un inibitore di pompa è raccomandato nei pazienti cardiovascolari ad alto rischio gastrointestinale in trattamento prolungato con ASA a basso dosaggio.

Lo studio OBERON, un trial clinico randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco, è stato disegnato per valutare l'effetto dell'esomeprazolo nella prevenzione dell'ulcera peptica associata all'uso prolungato di ASA a basso dosaggio in pazienti ad aumentato rischio di ulcera peptica.

Lo studio è stato condotto presso 240 centri in 20 paesi, dal 22 febbraio 2007 al 28 agosto 2008, su pazienti *Helicobacter pylori*-negativi in trattamento con una dose giornaliera (≥ 5 giorni/settimana) di ASA 75-325 mg, nei quali si riscontrava almeno uno dei seguenti criteri di inclusione: età ≥ 18 anni con storia documentata di ulcera peptica semplice; età ≥ 60 anni con uno o più fattori di rischio (malattia coronarica stabile o sintomi gastrointestinali superiori con cinque o più ulcere gastriche e/o erosioni duodenali confermate endoscopicamente; pazienti cosiddetti "naïve" per ASA a basso dosaggio (cioè, per i quali il trattamento è stato iniziato entro 1 mese dalla randomizzazione); età ≥ 65 . I pazienti ad altissimo rischio cardiovascolare e/o gastrointestinale sono stati esclusi dallo studio per motivi etici.

I criteri di esclusione sono stati: ipertensione arteriosa instabile; storia recente (entro 3 mesi) di sindrome coronarica acuta, intervento coronarico percutaneo, innesto di *bypass* coronarico, malattia valvolare clinicamente rilevante, grave scompenso cardiaco (NYHA II-IV o frazione di eiezione $< 40\%$), ictus. I criteri di esclusione di natura gastrointestinale sono stati: esofagite erosiva (reflusso) di grado C-D al basale; esofagite grave entro 1 anno riferita dal paziente; ulcera peptica al basale, storia di complicanze da ulcera peptica (ad esempio, sanguinamento clinicamente significativo e/o perforazione) e precedente chirurgia gastrica o duodenale (i pazienti che avevano subito funduplicatio laparoscopica sono stati inclusi). Altri criteri di esclusione sono stati: diabete mellito instabile; trattamento prolungato con farmaci anti-infiammatori non steroidei entro 2 mesi dalla randomizzazione; terapia anticoagulante in corso (i pazienti in trattamento con antiplatestrinici come il clopidogrel sono stati inclusi); uso di farmaci che interagiscono con esomeprazolo (fenitoina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, cisapride, atazanavir, ritonavir); uso di un inibitore di pompa protonica o di un analogo delle prostaglandine entro 14 giorni dalla endoscopia basale, o nel periodo compreso tra l'endoscopia basale e la randomizzazione; uso quotidiano di antagonisti dei recettori H_2 dell'istamina entro 14 giorni dalla endoscopia basale; necessità di un trattamento prolungato con analoghi delle prostaglandine o sucralfato.

Dopo aver eseguito l'endoscopia ed aver ricevuto la prescrizione di ASA, ciascun paziente è stato randomizzato a ricevere per 26 settimane un trattamento orale con esomeprazolo 40 mg, 20 mg o placebo (1:1:1).

L'obiettivo primario dello studio è stato la valutazione dell'insorgenza di ulcera peptica (gastrica o duodenale) confermata endoscopicamente durante le 26 settimane di trattamento. L'endoscopia è stata eseguita al basale, all'ottava settimana, alla ventiseiesima e alla sospensione. L'obiettivo secondario è stato la valutazione dell'insorgenza di ulcera gastrica e di ulcera duodenale (separatamente) oltre le 26 settimane di trattamento, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento. La sicurezza e la tollerabilità sono state stabilite attraverso la valutazione degli eventi avversi, dei segni vitali (pressione arteriosa e frequenza cardiaca), di test laboratoristici e per mezzo dell'esame obiettivo.

L'analisi statistica si è basata sulla popolazione "intention to treat" (ITT), definita come tutti i pazienti che sono stati randomizzati.

In totale, 2.426 pazienti (52% maschi; età media 68 anni) sono stati randomizzati a ricevere 40 mg di esomeprazolo ($n=817$), 20 mg di esomeprazolo ($n=804$) o placebo ($n=805$). Dopo 26 settimane, l'incidenza cumulativa di ulcera peptica è stata dell'1,5% (95% IC, 0,6-2,4%) nei pazienti trattati con esomeprazolo 40 mg, dell'1,1% (95% IC, 0,3-1,9%) nei pazienti trattati con esomeprazolo 20 mg e del 7,4% (95% IC, 5,5-9,3%) nei pazienti trattati con placebo (esomeprazolo 20 ed esomeprazolo 40 $p < 0,0001$ vs placebo). Il trattamento con esomeprazolo 40 mg e 20 mg ha ridotto l'insorgenza dell'ulcera peptica a meno del 2% rispetto al placebo. In generale, le ulcere gastriche sono state più frequenti di quelle duodenali in entrambi i gruppi di trattamento. Due pazienti trattati con placebo hanno manifestato sia ulcera gastrica che duodenale. Il trattamento con esomeprazolo 40 e 20 mg ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza di ulcera peptica rispetto a placebo sia nei pazienti che assumevano 75-100 mg di ASA (1,6% e 0,6% vs 6,1, rispettivamente, $p < 0,0001$) sia in quelli che assumevano dosaggi più elevati, ASA 101-325 mg (0,6% e 2,3% vs 8,7%, $p < 0,02$).

Durante lo studio sono stati riportati 2 eventi avversi di tipo gastrointestinale nel gruppo esomeprazolo 20 mg (1 caso di ematemesi ed uno di perforazione duodenale distale associata a diverticolo iuxtapapillare) e 3 nel gruppo trattato con placebo (2 casi di melena ed 1 di emoglobina ridotta). Nessun evento avverso è stato riportato nel gruppo trattato con esomeprazolo 40 mg.

Relativamente agli altri eventi avversi, il trattamento con esomeprazolo 40 mg e 20 mg è stato ben tollerato, dimostrando un profilo di tollerabilità simile al placebo. Gli eventi avversi non gastrointestinali sono stati riportati con una frequenza simile tra i tre gruppi di trattamento. I più frequenti comprendevano diarrea, cefalea e bronchite. Si sono verificati 40 casi di morte, ma per nessuno è stata stabilita una correlazione al trattamento farmacologico. Gli eventi avversi gravi si sono manifestati nel 5,3% dei pazienti trattati con esomeprazolo 40 mg, nel 4,9% dei trattati con esomeprazolo 20 mg e nel 4,4% dei trattati con placebo. Anche in questo caso, nessun evento avverso grave è stato correlato al trattamento col farmaco in studio. L'incidenza degli eventi avversi di tipo cardiovascolare è stata bassa e non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di trattamento (2,5%, 2,4% e 2,1% per esomeprazolo 40 mg, 20 mg e placebo, rispettivamente).

Il trial OBERON dimostra che il trattamento per 26 settimane con esomeprazolo 40 mg-20 mg ha ridotto significativamente l'incidenza di ulcera peptica confermata endoscopicamente rispetto al placebo in pazienti ad alto rischio gastrointestinale che assumevano ASA a bassi dosaggi; non sono emersi gravi problemi di sicurezza.

Il trial OBERON supporta ed estende i risultati di altri studi, soprattutto da un punto di vista metodologico. L'inclusione di pazienti ad alto rischio gastrointestinale, la conferma endoscopica dello stato di ulcera e l'esclusione dei pazienti *H. pylori* positivi al basale, rappresentano alcuni dei progressi metodologici che rendono di particolare interesse nella pratica clinica i risultati riportati nel presente studio.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da AstraZeneca. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende Farmaceutiche.

Parole chiave: acido acetilsalicilico, ulcera peptica, trial clinico randomizzato

Riferimento bibliografico

Scheiman JM et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011;97:797-802.

Rischio di tromboembolismo venoso non fatale in donne che utilizzano contraccettivi orali contenenti drospirenone in confronto a donne che usano contraccettivi orali contenenti levonorgestrel: studio caso controllo utilizzando dati di richiesta di rimborso negli Stati Uniti

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

Sono stati recentemente pubblicati alcuni studi che hanno valutato il rischio di tromboembolismo venoso in donne che assumevano i nuovi contraccettivi orali contenenti drospirenone rispetto a quelle che assumevano altri contraccettivi orali (compresi quelli di terza generazione contenenti desogestrel e gestodene), riportando tuttavia risultati contrastanti.

Questo studio si è posto l'obiettivo di valutare il rischio di tromboembolismo venoso non fatale in donne che assumevano contraccettivi orali contenenti drospirenone in confronto a quelle trattate con contraccettivi orali contenenti levonorgestrel.

I dati utilizzati in questo studio sono stati raccolti dal database *PharMetrics* che raccoglie informazioni negli Stati Uniti dal 1995 su una popolazione di circa 55 milioni di soggetti e contiene dati registrati dai piani di gestione sanitaria americani (richieste di pagamento per farmaci, dettagli sui farmaci dispensati, diagnosi, procedure mediche e informazioni demografiche). Lo studio è stato condotto con un disegno caso-controllo *nested* su una popolazione di donne utilizzatrici di contraccettivi orali registrati nel database *PharMetrics*

aggiornato a Dicembre 2008. Tutte le pazienti dovevano aver registrata nel database almeno una prescrizione del farmaco in studio, successiva al 1 Gennaio 2002. Sono state escluse donne con fattori di rischio per tromboembolismo venoso quali storia di cancro (diverso da cancro cutaneo non-melanoma), insufficienza renale, malattia cardiovascolare cronica e malattia infiammatoria o autoimmune. I casi sono stati definiti come donne di età compresa tra 15 e 44 anni, utilizzatrici di contraccettivi orali contenenti drospirenone o levonorgestrel, con una prima registrazione nel database per diagnosi clinica di tromboembolismo venoso o embolismo polmonare successiva al 2002 (ricovero ospedaliero, visita in pronto soccorso o positività a test diagnostici) e che avevano ricevuto in seguito trattamento prolungato con farmaci anticoagulanti. I casi dovevano essere utilizzatori correnti di uno dei farmaci in studio e avere una storia medica registrata nel database in modo da coprire almeno i sei mesi precedenti l'evento di tromboembolismo venoso (data indice). Per restringere lo studio ai casi idiopatici, sono state escluse donne dal gruppo dei casi qualora fossero presenti fattori di rischio (lesione grave degli arti inferiori, interventi chirurgici maggiori, trauma grave, gravidanza) nei 90 giorni precedenti la data indice. Quattro controlli sono stati abbinati a ciascun caso, selezionando pazienti senza diagnosi di tromboembolismo venoso in base all'anno di nascita e alla data indice del caso. I controlli erano utilizzatrici correnti dal 2002 di uno dei contraccettivi in studio, per i quali era registrata nel database una storia clinica di almeno 30 giorni precedenti la data indice. I criteri di esclusione erano gli stessi dei casi.

Sono stati calcolati come misure di esito gli *odds ratio* che confrontavano il rischio di tromboembolismo non fatale nelle utilizzatrici dei due contraccettivi, e i tassi di incidenza e i rapporti dei tassi di incidenza di tromboembolismo venoso non fatale per le utilizzatrici di ciascuno dei contraccettivi in studio. I dati sono stati analizzati mediante regressione condizionale logistica.

Sono stati identificati 471 potenziali casi eleggibili in base ai criteri di inclusione e di esclusione. Di questi, tuttavia, il 61% (285 soggetti) sono stati classificati come non-idiopatici, dopo revisione in cieco. Sono stati quindi identificati 186 casi di tromboembolismo venoso idiopatico di nuova diagnosi nella popolazione in studio e appaiati con 681 controlli. Nell'analisi caso-controllo, l'*odds ratio* condizionale per il tromboembolismo venoso per i contraccettivi orali contenenti drospirenone rispetto a quelli contenenti levonorgestrel era di 2,3 (95% IC: 1,6-3,2). Il tasso di incidenza di tromboembolismo venoso nella popolazione in studio era 30,8 (95% IC: 25,6-36,8) casi per 100.000 donne-anno tra gli utilizzatori di contraccettivi orali contenenti drospirenone e di 12,5 (95% IC: 9,61-15,9) per 100.000 donne tra le utilizzatrici di contraccettivi orali contenenti levonorgestrel. Il rapporto dei tassi di incidenza, aggiustato per età, per tromboembolismo venoso tra le utilizzatrici correnti di contraccettivi orali contenenti drospirenone rispetto a quelli contenenti levonorgestrel era di 2,8 (95% IC: 2,1-3,8). L'aumentato rischio di tromboembolismo rimaneva anche se i dati erano aggiustati per presenza di obesità e disordini mestruali.

Punti di forza dello studio: il *matching* tra casi e controlli effettuato per anno di nascita e data indice assicura un confronto che tiene conto dei diversi periodi di commercializzazione dei due tipi di contraccettivo; l'esclusione di pazienti con fattori di rischio permette di evitare influenze legate a possibili prescrizioni guidate dalla presenza di fattori di rischio (indicazione d'uso come possibile fattore di confondimento); la natura prospettica dello studio limita la possibilità di errori di classificazione legati all'esposizione a contraccettivi orali. Punti di debolezza dello studio: possibilità di un'errata classificazione dei casi dal momento che la presenza di tromboembolismo venoso non è stata verificata direttamente dalla cartella clinica; lo studio ha preso in considerazione solo i casi non fatali e quindi non fornisce informazioni sui casi ad esito fatale; lo studio è riferito ai casi di tromboembolismo idiopatico e pertanto non considera il rischio d'impiego di questi farmaci nei casi non-idiopatici.

Considerando gli effetti di fattori di confondimento e *bias*, il rischio di tromboembolismo venoso non fatale tra le utilizzatrici di contraccettivi orali contenenti drospirenone sembra essere circa due volte quello osservato tra le utilizzatrici di contraccettivi orali contenenti levonorgestrel.

Parole chiave: contraccettivi orali, tromboembolismo venoso, studio caso-controllo

Conflitto di interessi: Non sono dichiarati conflitti di interesse.

Riferimenti Bibliografici

Jick SS, Hernandez RK. *Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data.* Br Med J 2011;340:d2151 doi:10.1136/bmj.d2151.

Antagonisti dei leucotrieni come terapia di prima linea o aggiuntiva nel controllo dell'asma

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

I risultati di studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati forniscono in modo appropriato le fondamenta delle prove di efficacia degli interventi terapeutici. Nel caso dell'asma, per esempio, i criteri di eleggibilità nella maggior parte degli studi escludono a priori il 95% dei pazienti con una diagnosi di asma corrente, tra cui i fumatori e coloro che hanno un' "insufficiente" reversibilità bronco dilatatoria o alterazione della funzione polmonare.

Questo studio, composto da due studi clinici separati, è stato progettato al fine di valutare l'efficacia degli antagonisti del recettore leucotrieno (LTRA) nei pazienti che ricevono cure primarie per l'asma nella reale pratica clinica. L'ipotesi di partenza è che coloro che iniziano un trattamento con un LTRA o lo aggiungono alla terapia in corso con glucocorticoidi potrebbero avere dei miglioramenti clinici nella qualità della vita legata alla sintomatologia asmatica.

Uno dei due studi clinici ha confrontato i LTRA e i glucocorticoidi per via inalatoria nei pazienti con terapia asmatica controllata (studio clinico di prima linea), mentre il secondo ha confrontato i LTRA rispetto ai β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) come terapia aggiuntiva nei pazienti con asma non controllato, che stavano ricevendo glucocorticoidi per via inalatoria (studio clinico sulla terapia aggiuntiva; *add-on*).

I due studi sono stati condotti in parallelo, con procedure simili, da 53 medici di medicina generale nel Regno Unito, su pazienti di 12-80 anni di età con una diagnosi medica di asma. Nel studio clinico di prima linea, i pazienti eleggibili presentavano sintomi di asma ritenuti tali dal medico da esigere l'inizio della terapia di controllo dell'asma. Nel studio clinico *add-on* i pazienti eleggibili avevano ricevuto glucocorticoidi per via inalatoria per almeno 12 settimane e avevano avuto sintomi che richiedevano un aumento della terapia.

Altri criteri di inclusione per entrambi gli studi clinici includevano un picco di flusso espiratorio (PEF) maggiore del 50% del valore previsto, dopo che l'inalazione del β_2 -agonista per via inalatoria era stata sospesa per 4 ore o più a lungo e, alla visita basale, una compromissione della qualità della vita correlata all'asma (punteggio ≤ 6 sull'*Asthma Quality of Life Mini Questionnaire* [MiniAQLQ]) o il controllo dell'asma ridotto (punteggio ≥ 1 sull'*Asthma Control Questionnaire* [ACQ]).

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati al trattamento basale in aperto sia con un LTRA (montelukast o zafirlukast) o un glucocorticoide per via inalatoria (beclometasone, budesonide o fluticasone) come terapia di prima linea di controllo; o al trattamento con LTRA o LABA (salmeterolo o formoterolo) associato ad un glucocorticoide per via inalatoria nella terapia *add-on*.

La misura di esito primaria era definita dal punteggio del MiniAQLQ, le misure secondarie invece comprendevano il punteggio del ACQ, il punteggio del *Royal College of Physicians 3-item asthma questionnaire* (RCP3) non ancora validato, il punteggio del questionario validato *14-item Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (MiniRQLQ) e la frequenza delle esacerbazioni asmatiche definite come la necessità di una terapia in corso con glucocorticoidi orali o ospedalizzazione per asma.

Studio clinico di prima linea

Dei 326 pazienti randomizzati, 300 (92%) sono stati inclusi nell'analisi *intention-to-treat*. I punteggi medi del MiniAQLQ nei due gruppi di trattamento erano equivalenti a 2 mesi. Dopo 2

anni, l'IC al 95% per la differenza aggiustata nel punteggio del MiniAQLQ era al di fuori del limite di equivalenza di 0,3. A 2 anni la differenza media aggiustata del MiniAQLQ era pari a -0,11 (IC 95%; da -0,35 a 0,13). Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi di trattamento a 2 mesi o a 2 anni rispetto al punteggio di ACQ o ad una qualsiasi delle altre misure di *outcome* secondarie. Il tasso medio di aderenza alla terapia è stato maggiore con gli LTRA rispetto ai glucocorticoidi per via inalatoria, ma non raggiungeva la significatività statistica.

Durante lo studio si è verificata una reazione grave (aumento della frequenza delle crisi epilettiche) attribuita al montelukast, con remissione della sintomatologia alla sospensione del farmaco.

Studio clinico *add-on*

Dei 361 pazienti randomizzati al trattamento nel studio clinico *add-on*, 350 (97%) pazienti sono stati inclusi nell'analisi *intention-to-treat*. Non sono state rilevate differenze clinicamente importanti tra i gruppi di trattamento a livello basale.

I punteggi medi MiniAQLQ nel trattamento di due gruppi erano equivalenti nei 2 mesi, mentre a 2 anni, l'intervallo di confidenza aggiustato al 95% IC per le differenze dei punteggi del MiniAQLQ era appena fuori dal limite di equivalenza di 0,3 [-0,11 (IC 95%; da -0,32 a 0,11)]. Il punteggio medio di ACQ non differiva in modo significativo tra i gruppi di trattamento. Dei 337 pazienti per i quali erano disponibili i punteggi di ACQ sui dati a lungo termine, 80 dei 162 (49%) nel gruppo LTRA e 77 dei 175 (44%) nel gruppo LABA avevano un livello di asma controllato definito da un punteggio finale di ACQ pari a 1,0 o inferiore. I risultati per le altre misure di *outcome* secondarie erano simili nei due gruppi con l'eccezione della punteggio del MiniAQLQ, che è risultato significativamente migliore a 2 mesi ma non a 2 anni per i pazienti che ricevono LTRA.

Anche se i risultati suggeriscono che, come terapia in prima linea, vi è poca differenza in termini di efficacia nella reale pratica clinica tra gli LTRA e i glucocorticoidi per via inalatoria e, come terapia *add-on* tra gli LTRA, o i LABA rispetto ai glucocorticoidi per via inalatoria, è necessario essere prudenti nell'interpretazione dei risultati di questo studio clinico pragmatico.

In particolare, la mancanza di un gruppo placebo di controllo limita l'accertamento dell'efficacia e l'assegnazione del trattamento in aperto, l'aderenza differenziale, il *crossover* tra i gruppi di trattamento, e l'"intenzionale" arruolamento di una popolazione di pazienti eterogenea dal mondo reale, potrebbero influenzare i risultati portandoli verso l'equivalenza.

I risultati di questi due studi suggeriscono in modo pragmatico che un LTRA è equivalente ad entrambi i farmaci di confronto (glucocorticoidi in terapia di prima linea; LABA in terapia aggiuntiva) per quanto riguarda l'effetto sulla qualità della vita a 2 mesi in diverse popolazioni asmatiche. L'equivalenza non è stata confermata a 2 anni.

Ciononostante, occorre essere cauti nell'estrapolazione dei risultati tratti da studi clinici randomizzati su una popolazione allargata di pazienti con asma trattati in contesti comunitari. La decisione del clinico può essere migliorata visualizzando i risultati degli studi clinici randomizzati tradizionali controllati assieme ai risultati di studi clinici pragmatici.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato commissionato e principalmente finanziato dalla K. U. Health Technology Assessment Programme e da Merck Sharp and Dohme, da Astra Zeneca e da Research in Real Life. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende Farmaceutiche.

Parole chiave: Asma, antagonisti leucotrienici, studio clinico randomizzato pragmatico

Riferimenti bibliografici

Price D. et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med.* 2011 May 5;364(18):1695-707.

Eritropoietina endovenosa in pazienti con infarto del miocardio e sovraslivellamento del tratto ST: studio *Reduction of Infarct Expansion and Ventricular Remodeling With Erythropoietin After Large Myocardial Infarction (REVEAL)*

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Studi preclinici hanno dimostrato che l'eritropoietina svolge un ruolo protettivo in modelli sperimentali di ischemia e di ischemia-riperfusion miocardica. L'ormone è stato associato a una significativa diminuzione della dimensione dell'infarto e a un miglioramento della funzione ventricolare sinistra; effetti parzialmente attribuiti alle sue azioni antiapoptotiche e angiogeniche.

REVEAL, uno studio multicentrico, di fase 2, randomizzato, in doppio cieco e contro placebo, è stato condotto per valutare la sicurezza e gli effetti sulla dimensione dell'infarto di un singolo bolo endovenoso di eritropoietina umana ricombinante (epoietina alfa*) somministrato a pazienti con infarto acuto del miocardio e sovraslivellamento del tratto ST (ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI) sottoposti con successo a Percutaneous Coronary Intervention (PCI) primaria o di salvataggio.

Lo studio ha previsto una fase di *dose-escalation* e una di efficacia. Durante la fase di *dose-escalation* sono state valutate in sequenza tre diverse dosi di epoietina alfa (15.000 U, 30.000 U e 60.000 U). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1, rispettivamente a ciascuna dose di epoietina alfa o a placebo. La *dose-escalation* è stata guidata da un comitato di monitoraggio indipendente che ha revisionato i dati clinici e di sicurezza. La più alta dose di epoietina alfa considerata accettabile è stata impiegata nella fase di efficacia, durante la quale i partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a epoietina alfa o a placebo. Sono stati arruolati pazienti con STEMI, flusso in *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) di grado 0-1 in una arteria epicardica maggiore o in un ramo di un vaso di grosso calibro e sottoposti a PCI entro 8 ore dalla comparsa dei sintomi dell'ischemia. I trattamenti in studio sono stati somministrati entro 4 ore dalla PCI. Da 2 a 6 giorni dopo la somministrazione dei trattamenti in studio e a 12±2 settimane, i pazienti sono stati sottoposti a Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC). Sono stati eseguiti una cine-RMC per valutare il volume ventricolare sinistro, la massa e la funzione ventricolare sinistra e, con l'uso di un contrasto, la dimensione dell'infarto.

L'*end point* primario è stato la dimensione dell'infarto nel territorio dell'arteria coinvolta, misurata alla prima RMC ed espressa come percentuale della massa del ventricolo sinistro. Gli *end point* secondari sono stati la dimensione dell'infarto, 3 parametri di rimodellamento del ventricolo sinistro (volume ventricolare sinistro al termine della sistole, volume ventricolare sinistro al termine della diastole e massa ventricolare sinistra, tutti indicizzati alla superficie corporea) e la funzione ventricolare sinistra (come frazione di eiezione ventricolare sinistra, FEVS), misurati alla seconda RMC. *End point* di sicurezza sono stati i segni vitali, il livello di emoglobina, la conta dei reticolociti, *marker* di danno cardiaco, gli eventi clinici, compreso il decesso, l'infarto miocardio ricorrente, la PCI non programmata, gli eventi trombotici arteriosi (trombosi da *stent*), gli eventi trombotici venosi (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare), lo scompenso cardiaco e gli eventi neurologici (*stroke* e attacco ischemico transitorio).

Tra ottobre 2006 e novembre 2009 sono stati arruolati 223 pazienti afferenti a 22 dei 28 centri statunitensi coinvolti; 222 hanno ricevuto i trattamenti in studio. Di questi 189 sono stati sottoposti alla prima RMC (24 nella coorte 15.000 U; 27 in quella 30.000 U e 138 in quella 60.000 U, coorte combinata di efficacia) e 124 (89,9%) anche alla seconda. Le caratteristiche cliniche al basale sono risultate ben bilanciate tra i gruppi: età 56 anni (<70 anni 58%), uso di clopidogrel 66%, aspirina 63%, eparina 60%, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa 45%. Le percentuali dei pazienti con diabete mellito e di ricorso alla PCI di salvataggio sono risultate significativamente minori nel gruppo epoietina alfa rispetto a quello placebo (6% vs 17%; 4% vs 15%); il tempo tra la randomizzazione e la somministrazione del trattamento è risultato maggiore nel gruppo epoietina alfa (47,9 min vs 39,6 min).

Nella coorte di efficacia la dimensione dell'infarto non è risultata differente tra i gruppi, sia alla prima RMC (15,8% della massa ventricolare sinistra; IC 95%, 13,3-18,2% per il gruppo epoietina alfa [n=68] vs 15,0% della massa ventricolare sinistra; IC 95%, 12,6-17,3% per il

gruppo placebo [n=68]; P=0,67) sia alla seconda (10,6% della massa ventricolare sinistra; IC 95%, 8,4-12,8% per il gruppo epoietina alfa [n=61] vs 10,4% della massa ventricolare sinistra; IC 95%, 8,5-12,3% per il gruppo placebo [n=63]; P=0,89).

Nell'analisi pre-specificata dei pazienti con età ≥ 70 anni la mediana della dimensione dell'infarto alla prima RMC è risultata significativamente maggiore nel gruppo epoietina alfa (n=11; 19,9% della massa ventricolare sinistra; IC 95%, 14,0-25,7%) rispetto a quello placebo (n=10; 11,7% della massa ventricolare sinistra; IC 95%, 7,2-16,1%; P=0,03).

Rispetto al gruppo placebo, in quello epoietina alfa si è osservata una minore diminuzione del volume ventricolare sinistro al termine della sistole tra la prima e la seconda RMC (rispettivamente, 0,9 ml/m²; IC 95%, -1,2-2,9 ml/m² vs -1,9 ml/m²; IC 95% -3,7-0 ml/m²; P=0,05), ma un maggior aumento del volume ventricolare sinistro al termine della diastole (rispettivamente, 5,8 ml/m²; IC 95%, 2,7-8,9 ml/m² vs 0,9 ml/m²; CI 95% -2,4-4,1 ml/m²; P=0,03).

Alla prima RMC la massa ventricolare sinistra è risultata il 6,7% maggiore nel gruppo epoietina alfa rispetto a quello placebo (analisi non aggiustata P=0,04, analisi aggiustata P=0,03). La differenza si è mantenuta anche alla seconda RMC, tuttavia in termini di variazione tra la prima e la seconda RMC non è stata rilevata alcuna differenza tra i gruppi (-6,2 g/m²; IC 95%, -8,4- -4,1 g/m², per il gruppo epoietina alfa vs -6,5 g/m²; IC 95% -8,3- -4,7 g/m²; per quello placebo; P=0,85).

Nel gruppo epoietina alfa, rispetto a quello placebo, è stata rilevata una più alta incidenza di eventi avversi (rispettivamente, 69/125; 55,2%; IC 95%, 46,05%-64,10% vs 40/97; 41,2%; IC 95%, 31,33%-51,69%; P=0,04) e di eventi avversi seri (25/125; 20,0%; IC 95%, 13,38%-28,09% vs 10/97; 10,3%; IC 95%, 5,06%-18,14%; P=0,05). L'*outcome* composito di morte, infarto del miocardio, *stroke* o trombosi da *stent* si è verificato nel 4% (IC 95% 1,31-9,09%) dei pazienti nel gruppo epoietina alfa e in nessuno di quelli nel gruppo placebo (P=0,04).

Nei pazienti con STEMI che sono stati sottoposti con successo a PCI primaria o di salvataggio, la somministrazione di un singolo bolo endovenoso di epoietina alfa (60.000 U) entro 4 ore dalla PCI non diminuisce la dimensione dell'infarto ed è associata a una maggiore frequenza di eventi avversi cardiovascolari. Inoltre, l'analisi dei sottogruppi evidenzia un preoccupante aumento della dimensione dell'infarto tra i pazienti più anziani (>70 anni).

Alla luce di questi risultati nell'editoriale di accompagnamento Deepak L. Bhatt sottolinea due punti. Lo studio di Najjar et al., fornisce una diretta evidenza dei potenziali effetti negativi del farmaco sulla dimensione dell'infarto e sul rimodellamento ventricolare che si aggiungono all'aumento della pressione arteriosa descritto in altri studi (Liem A, et al., *Int J Cardiol.* 2009;131:285-287). Finché non saranno disponibili ulteriori dati a supporto di un uso di *routine* in pazienti con anemia, l'uso di questi farmaci dovrebbe essere prudentemente minimizzato, specialmente nei pazienti a più alto rischio di malattie cardiovascolari o con sindrome coronarica acuta. Nelle situazioni in cui il loro uso appare necessario (ad es., i pazienti che necessitano di frequenti trasfusioni) sarà importante non solo informare i pazienti sui potenziali rischi di ischemia, ma anche istruirli affinché siano pronti a riconoscere i sintomi e a chiedere aiuto in caso di sviluppo di una sindrome ischemica o trombotica.

Lo studio di Najjar et al., evidenzia, inoltre, l'utilità della RMC per la valutazione della dimensione dell'infarto e del rimodellamento ventricolare. Questa tecnica garantisce una sensibilità superiore a quella di altre tecniche attualmente disponibili (ad es., l'ecocardiografia, la ventricolografia con radionuclidi). È quindi auspicabile che l'approccio adottato in questo studio assuma grande valore nei futuri *trial* e possa essere usato con maggiore frequenza anche negli studi sperimentali.

Parole chiave: epoietina alfa, infarto del miocardio con sovraslivellamento del tratto ST, RCT di fase 2.

Conflitto d'interesse: Gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o di essere consulenti di diverse aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Najjar SS, et al. Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: REVEAL: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1863-1872.

Bhatt DL. Evaluation of agents to reduce infarct size: it can be quite REVEALing. *JAMA* 2011;305:1908-1909.

In Italia l'epoetina alfa è autorizzata (classe A, ricetta RNRL1) per: trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici; trattamento dell'anemia associata a insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici emodializzati e in pazienti adulti sottoposti a dialisi peritoneale (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego nel RCP). Trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati. Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in trattamento chemioterapico per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione, come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). Abseamed può essere utilizzato per aumentare la produzione di sangue autologo nei pazienti facenti parte di un programma di predonazione autologa. L'impiego per tale indicazione deve essere valutato in rapporto al noto rischio di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere effettuato solo in pazienti con anemia moderata (emoglobina (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), sideropenia assente), quando le tecniche di risparmio di sangue non siano disponibili o siano insufficienti e l'intervento programmato di chirurgia elettiva maggiore richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità di sangue per le donne, 5 o più unità per gli uomini). Abseamed può essere utilizzato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti non sideropenici, ritenuti ad alto rischio di complicanze trasfusionali, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore. Limitare l'uso ai pazienti con anemia moderata (Hb 10-13 g/dl) non facenti parte di un programma di predonazione autologa e per i quali si preveda una perdita ematica di 900-1800 ml.

- Dispositivi medici in evidenza -

Influenza dell'uso di dispositivi per chiusura vascolare sull'incidenza e trattamento chirurgico delle complicanze al sito d'accesso dopo intervento percutaneo

A cura del Dott. Dario Botti

Lo studio, pubblicato dall'*European Society for Vascular Surgery*, indaga le complicanze nel sito d'accesso vascolare (ASC) a seguito di procedure per cutanee arteriose (PI) dopo aumento nell'utilizzo di dispositivi per chiusura vascolare (VCD). In tutti i casi è stato utilizzato Angioseal™ (*) fabbricato dalla St. Jude Medical, USA.

La procedura normalmente effettuata per ridurre l'incidenza di complicanze nel sito d'accesso a seguito di un intervento percutaneo arterioso in pazienti sottoposti ad indagine angiografica è una compressione manuale: dalla seconda metà degli anni '90 sono usciti sul mercato diversi dispositivi medici che rimpiazzano questa manovra nel sito arterioso d'iniezione. I VCD sono indicati per ottenere in tempi rapidi la possibilità di deambulare dopo la rimozione dell'introduttore e il posizionamento del dispositivo stesso. Tuttavia una metanalisi recente ha sottolineato che le ASC - stenosi/occlusioni nel sito d'accesso e pseudo-aneurismi dovuti alla dislocazione del dispositivo - sono imputabili proprio all'utilizzo dei VCD (*Biancari F. et al., Am Hearth J 2010; 159: 518-31*).

Lo studio, retrospettivo, pubblicato recentemente dall'*ESVS Journal* analizza e compara le ASC avvenute in seguito a PI nei primi anni 2000 - quando l'uso dei VCD era più sporadico - rispetto all'ultima metà degli anni 2000, quando ormai l'uso dei VCD si era diffuso ampiamente ed era più consolidato.

Il primo passo è stato analizzare l'incidenza degli interventi effettuati presso la *Medical University of Innsbruck* per il riparo di pseudo-aneurismi e di stenosi/occlusioni nel sito d'iniezione che potevano portare a ischemia dell'arto (LI) o ad una grave claudicatio (CI).

I pazienti sono stati identificati nei registri della struttura ospedaliera utilizzando le cartelle cliniche dove venivano descritti gli interventi che avevano subito in seguito a ASC dopo inserimento di catetere transfemorale o transbrachiale.

Gli *outcome* sono stati valutati includendo complicazioni come morte, perdita della gamba, necessità di reintervento o di una trasfusione e durata della degenza.

Su 58453 pazienti sottoposti a PI, di cui 28284 dal 2001 al 2004 (utilizzo di VCD più sporadico, 10,1%) e 30169 dal 2005 al 2008 (utilizzo di VCD più consolidato, 38,6%), 352 (0,6%) sono stati operati per: pseudo-aneurismi (300; 0,51%) e stenosi/occlusione locale che ha portato ad un LI o ad una CI (52; 0,09%). I numeri sono aumentati significativamente con un uso più ampio di VCD: nel primo quadriennio (2001-2004: 2860 VCD su 28284 pazienti con interventi percutanei; 10,1%) 132 ASC (0,47%); nel secondo quadriennio (2005-2008: 11660 VCD su 30169 pazienti con interventi percutanei; 38,6%) 220 ASC (0,73%) ($p < 0,001$). In contrasto con percentuali significative di pseudoaneurismi (primo quadriennio: 124; 0,44%; secondo quadriennio: 176; 0,58%; non significativo) è da evidenziare il grande aumento di interventi per stenosi/occlusioni locali in seguito ad un utilizzo più ampio di VCD: 8 nel 2001-2004 e 44 nel 2005-2008 ($p < 0,001$). Nel primo quadriennio 132 pazienti hanno avuto ASC contro le 220 del secondo quadriennio: nel primo quadriennio la quasi totalità (124/132) per pseudo-aneurismi, cosa che non avviene nel secondo quadriennio (176/220) dove 44 pazienti hanno riportato LI. Le ASC sono avvenute quasi esclusivamente nell'arteria femorale (96%). Il reintervento a causa di ASC in pazienti con VCD ha sempre richiesto procedure più complesse dopo una prima somministrazione di trombina quali angioplastica, utilizzo di graffe, trombectomia in percentuale molto più elevata (29,9% contro 9,4%).

In questa analisi il ricorso più frequente all'uso di un VCD (secondo quadriennio 2005-2008) non è risultato associato ad una riduzione di interventi chirurgici per il riparo di pseudo-aneurismi.

I dati dello studio sottolineano fortemente, però, che le complicazioni legate a CI e LI sono molto più diffuse nei pazienti sottoposti all'utilizzo di VCD, rispetto agli anni in cui l'utilizzo di VCD era più sporadico.

Parole chiave: dispositivi medici, complicanze al sito d'accesso, dispositivi per chiusura vascolare

Riferimento bibliografico

Klocker J et al., Influence of use of a vascular closure device on incidence and surgical management of access site complications after percutaneous intervention. *Eur J Vasco Endovasc Surg* 2011; Epub

(*) *Angioseal™* si utilizza per realizzare l'emostasi istantanea del sito d'accesso a seguito di procedure per cutanee arteriose in pazienti sottoposti ad indagine angiografica diagnostica o interventistica. Il dispositivo di emostasi vascolare è costituito da un introduttore, un localizzatore per arteriotomia (dilatatore modificato), un filo guida e una cartuccia contenente il dispositivo *Angioseal™* vero e proprio. Il dispositivo è costituito da una spugna di collagene e da una speciale ancora in polimero collegate tra loro attraverso un filo a serraggio automatico. Tutti gli elementi impiantabili sono totalmente riassorbibili.

L'applicazione dell'economia sanitaria alla formulazione di una politica sanitaria: i dispositivi differiscono dai farmaci?

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Lo studio in oggetto, partendo dalla consapevolezza che i dispositivi medici pongono difficoltà uniche per la valutazione economiche e il correlato processo di *decision making*, ha voluto evidenziare e discutere gli specifici problemi del settore dei dispositivi medici rispetto a quello farmaceutico, con specifico riguardo ai dispositivi cardiaci.

A tal scopo, gli autori (tra cui Rosanna Tarricone, dell'Università Bocconi), hanno condotto una revisione di tutte le valutazioni economiche rilevanti presenti nel *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED), un *database* compilato (complesso) e curato dal *Center for Reviews and Dissemination in the United Kingdom* che ha lo scopo di identificare, attraverso *database* quali Medline, EMBASE e Scopus, studi che indagano gli aspetti economici dei trattamenti e dei programmi sanitari. NHS EED rappresenta, quindi, una risorsa esaustiva e valida per effettuare valutazioni economiche contenendo circa 7000 *abstract* giudicati di qualità.

La ricerca è stata condotta senza restrizioni di tempo utilizzando i seguenti termini: *cardiology, implantable cardioverter defibrillators, stents, cardiac resynchronization therapy* e *pacemaker*.

Gli autori evidenziano, innanzitutto, una difficoltà metodologica nell'approccio ai dispositivi medici. Dalla loro analisi, infatti, emerge come sia difficile identificare *trial* randomizzati controllati, con la quasi totalità degli studi condotti caratterizzati da un disegno non-randomizzato. Questi studi sono inoltre di piccole dimensioni e di breve durata del *follow-up*; risultano, quindi, da un lato con potenza statistica adeguata per valutare la mortalità, ma non le differenze di costo/efficacia, dall'altro la breve durata è inadatta a condurre una analisi economica sufficientemente valida e esaustiva. A questo riguardo, gli autori evidenziano come il breve termine non consente di prendere in considerazione l'impatto organizzativo, che potrebbe essere valutato solo con studi a medio o lungo termine. Infatti, bisogna tener presente che l'efficacia di un dispositivo non dipende solo dalla tipologia, ma anche dal modo in cui viene impiegato, e necessita, quindi, di un adeguato addestramento del personale sanitario, e considerando le variazioni a cui va incontro il dispositivo per migliorarne le caratteristiche, e che portano a variazioni di efficacia, è spesso necessario addestrare ulteriormente e periodicamente gli operatori sanitari. Il problema del *training* e la sua influenza sull'efficacia implica inoltre la difficoltà di estrapolare i dati di uno studio monocentrico e generalizzarli ad contesto d'uso che invece è multicentrico. Anche i prezzi subiscono variazioni nel tempo sulla base della commercializzazione di nuovi prodotti o di metodi di approvvigionamento che, inoltre, risultano diversi nei differenti sistemi sanitari. Queste variazioni risultano quindi più frequenti di quelle che si verificano nel settore farmaceutico e si riflettono in una difficoltà di condurre una valutazione economica reale.

Concludono gli autori, che tutti questi elementi creano incertezza nel processo di *decision making* per i dispositivi medici e possono risultare in decisioni che non riflettono accuratamente il valore dei dispositivi medici nella pratica clinica. Pertanto sarebbe necessario condurre studi osservazionali e lungo termine che permettano di identificare, nell'introduzione di un nuovo dispositivo, anche le problematiche organizzative e che vengano incorporate nell'*Health Technology Assessment*.

Parole chiave: dispositivi medici, valutazione economica, *Health Technology Assessment*

Riferimento bibliografico

Sorenson C et al., Applying health economics for policy decision making: do devices differ from drugs? *Europace* 2011; 13: ii54-8.

La terapia con dispositivi medici e le pratiche di rimborso nei Paesi Europei: uno scenario eterogeneo

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Per la terapia con dispositivi cardiaci elettrici impiantabili (CIED; ad esempio pacemaker, cardioverter defibrillatori impiantabili) sono state stilate raccomandazioni e linee guide sulla base delle evidenze ottenute dai risultati di specifiche sperimentazioni cliniche. Tuttavia, dal momento che l'uso di terapie con dispositivi medici nella pratica clinica risulta essere ancora largamente variabile, negli ultimi anni è stato dimostrato in gruppi selezionati di pazienti che

molteplici fattori potrebbero essere implicati nel tasso di impianti di CIED, quali mancanza o inadeguata applicazione di linee guida, assenza di protocolli di screening, o attribuzione di non corretti percorsi di diagnosi/terapia specialistica, ridotto numero di ambulatori di cateterizzazione cardiaca o di specialisti in grado di eseguirla, ridotta disponibilità di dispositivi medici, ed infine diversa struttura demografica della popolazione, etnia o stato economico e culturale dei pazienti. In questo complesso scenario è possibile che le pratiche di rimborso dei CIED possano avere un ulteriore impatto sulla disponibilità ed utilizzo di questi dispositivi nonché sull'applicazione di specifiche procedure diagnostiche (invasive e non) in contesti organizzativi o socio-politici diversi.

Scopo dello studio è stato fornire una panoramica dei diversi modelli di rimborso per i CIED in un campione di Paesi Europei.

Il progresso della medicina e l'aumento della complessità delle procedure ospedaliere ha portato in Europa negli anni '80 alla creazione di un metodo di classificazione dei pazienti, denominato DRG (Diagnosis Related Groups e cioè raggruppamenti omogenei di diagnosi), impiegato inizialmente per monitorare qualità ed uso dei servizi e poi utilizzato come sistema di pagamento prospettico. Successivamente il sistema di DRG è stato migliorato al fine di tener conto della gravità della patologia e di altre comorbidità. Attualmente lo scopo dei sistemi DRG è quello di classificare i pazienti ricoverati in ospedale all'interno di circa 500-1000 gruppi omogenei di diagnosi, così da relazionare il paziente al tipo di risorse impiegate. Questo è risultato essere un utile strumento per il calcolo del rimborso delle attività ospedaliere, basato sulla remunerazione delle prestazioni mediante tariffe predeterminate. Le indicazioni per la terapia con dispositivi impiantabili per patologie come la bradicardia, la tachicardia, la prevenzione della morte improvvisa, la risincronizzazione cardiaca, o per il monitoraggio cardiaco in caso di aritmia, sono attualmente ben descritte nelle linee guida internazionali nonché in quelle nazionali dove però in queste ultime vengono anche riportati dati di costo-efficacia dei trattamenti come ad esempio nelle linee guida del National Institute of Health and Clinical Excellence, UK, o del Swedish Board of Health and Welfare. Tuttavia, pur essendoci linee guida europee internazionali e nazionali che suggeriscono simili approcci terapeutici, il tasso di impianto di tutti i tipi di CIED è risultato essere significativamente diverso nei Paesi presi in considerazione. Diverse analisi sono state condotte al fine di valutare le cause di questa eterogeneità d'impiego ma non è mai stato determinato il grado di influenza dei meccanismi di rimborso, applicati nei diversi Paesi Europei, sull'uso di questi dispositivi. Questo studio ha evidenziato la complessità dei sistemi sanitari europei che risulta aumentata in molti Paesi dal fatto che la remunerazione delle prestazioni eseguite risulta differenziarsi per tipologia di ospedale (pubblico rispetto al privato) e regione (ad esempio in Italia). L'analisi dei modelli di pagamento ha dimostrato che in molti Paesi della Comunità Europea non è stato inserita nello specifico DRG nessuna differenziazione sulla tariffa di rimborso in relazione alla tipologia di CIED (camera singola, camera doppia o bi ventricolare). Inoltre, tutti i CIED richiedono controlli periodici, come sottolineato dal recente Consensus Document dell'Heart Rhythm Society/European Rhythm Association (EHRA), e questo tipo di attività è stata inclusa nella lista dei servizi di rimborso per i pazienti ambulatoriali nella maggior parte dei Paesi Europei ma in alcuni casi non tiene conto del tipo di CIED. Nel caso di follow-up remoto dei CIED solo Germania, Portogallo e Svezia hanno stabilito delle tariffe di remunerazione del servizio. Infine l'applicazione di incentivi per l'uso di nuove tecnologie avviene solo in alcuni Paesi quali Germania, Francia, Italia ma spesso non sono sufficienti per ottenere evidenze cliniche di efficacia.

In conclusione, sarebbe necessaria una revisione continua del sistema dei DRG, insieme all'adozione di strategie sanitarie, per facilitare l'impiego di nuovi dispositivi medici, spesso di costo maggiore rispetto a quello tradizionali, e per sostenere l'innovazione tecnologica che potrebbe dare benefici terapeutici in specifiche categorie di pazienti. Sarebbe, inoltre, importante il coinvolgimento di medici clinici durante la progettazione e lo sviluppo dei DRG, la presenza di un rapporto trasparente e collaborativo fra membri delle Commissioni ministeriali per i DRG con l'industria biomedicale e l'adozione di meccanismi solidi e trasparenti di revisione della classificazione e tariffazione dei DRG.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Parole chiave: DRG, dispositivi medici impiantabili, pacemaker

Riferimento bibliografico

Boriani G et al. Device therapy and hospital reimbursement practices across European countries: a heterogeneous scenario. *Europace*. 2011;13:ii59-65.

**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	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
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:	Dr.ssa Francesca Bedussi (Università di Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
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"



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 associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, 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.

DISCLAMER – 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 (webmaster@sifweb.org), 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.
