



## SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione  
sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

### Newsletter numero 84 del 01-08-2011

**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

- Prescrizione di antipsicotici ai pazienti con malattia di Parkinson per il trattamento delle psicosi
- Confronto tra salbutamolo, placebo, agopuntura sham e nessun trattamento nell'asma
- Temsirolimus e bevacizumab, o sunitinib, o interferone alfa e bevacizumab per il trattamento dei pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato (TORAVA): uno studio clinico randomizzato di fase II
- Sicurezza della flecainide nel trattamento della fibrillazione atriale: incidenza a lungo termine di morte cardiaca improvvisa e di eventi proaritmici
- Profilassi antitubercolare primaria con isoniazide in bambini esposti all'HIV
- Effetti del trattamento immediato con clopidogrel in pazienti con infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) prima di essere sottoposti a intervento percutaneo coronarico (PCI)
- Effetti dannosi dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) in pazienti con ipertensione e malattia coronarica: l'INternational VErapamil Trandolapril STudy (INVEST)
- Effetti del risedronato e di basse dosi transdermiche di testosterone sulla densità minerale ossea in donne con anoressia nervosa: studio randomizzato, placebo-controllo.

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

- Validazione dei dispositivi per la misurazione a domicilio della pressione Omron HEM-1020 e Omron i-Q132 (HEM-1010-E) secondo il protocollo internazionale della Società Europea d'Ipertensione
- Confronto tra un nuovo bolus-patch rispetto all'iniezione penna/siringa per la somministrazione di insulina al momento del pasto in adulti con diabete: uno studio multicentrico randomizzato crossover

**Prescrizione di antipsicotici ai pazienti con malattia di Parkinson per il trattamento delle psicosi**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Le psicosi (P) e la demenza (D) sono comuni comorbidità della malattia di Parkinson (MP). I farmaci antipsicotici (FAP) sono prescritti ai pazienti con MP per il trattamento delle P, nonostante il loro uso sia complicato dalla possibilità di peggiorare il parkinsonismo e dalla limitata evidenza di efficacia. L'uso dei FAP da parte dei pazienti affetti da D (principalmente da malattia di Alzheimer) dovrebbe essere considerato con cautela, data l'associazione con l'aumento di morbilità e di mortalità; evidenza questa ribadito dalla FDA in due interventi nel 2005<sup>(1)</sup> e nel 2008<sup>(2)</sup>.

Lo studio ha esaminato l'uso dei FAP in un'ampia coorte di pazienti affetti da MP e P con o senza D, in confronto a pazienti senza MP ma affetti da P e D.

Sono stati esaminati i dati dei pazienti ricavati dal *database* del *Department of Veterans Affairs* (VA) e relativi agli anni fiscali (*Fiscal Year*; FY) 2002 e 2008. La selezione dei partecipanti è stata effettuata in base ai codici di diagnosi dell'*International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM, WHO). Sono stati inclusi i pazienti con diagnosi di MP idiopatico, di P e di D; sono stati esclusi quelli con MP secondario, demenza con corpi di Lewy, schizofrenia o disturbo bipolare. I FAP atipici considerati sono stati la clozapina, l'olanzapina, la quetiapina, il risperidone, lo ziprasidone e l'aripiprazolo; tra i FAP tipici quelli ad alta potenza (flufenazina, aloperidolo, perfenazina, trifluoperazina e tiotixene) sono stati considerati come un sottogruppo maggiormente capace di peggiorare il parkinsonismo. L'uso di FAP è stato registrato per tutto l'anno di osservazione.

Per l'analisi dei dati relativi al FY2008 sono stati inclusi 9504 pazienti: 2597 con MP e P (MP+P+D, n=793; MP+P-D; n=1804) e 6907 pazienti con P+D, ma senza MP (-MP). I maschi sono stati il 97,3%. Rispetto ai gruppi MP+P-D e P+D-MP, i pazienti nel gruppo MP+P+D sono stati significativamente ( $p<0,001$ ) più vecchi (età, rispettivamente,  $74,7\pm9,8$  anni,  $76,8\pm10,2$  anni vs  $77,7\pm7,9$  anni), più spesso sposati (rispettivamente, 64,9% e 57,0% vs 71,5%) e bianchi (rispettivamente, 78,4% e 72,4% vs 80,6%).

I FAP sono stati prescritti a circa il 50% dei pazienti con MP+P. Quelli tipici ad alta potenza sono stati prescritti al 6,8% dei pazienti trattati; quelli atipici al 96,3%. La quetiapina è stato il FAP atipico più prescritto (65,5%), seguito dal risperidone (17,3%), dall'aripiprazolo (12,1%) e dall'olanzapina (11,5%). La clozapina è stata raramente prescritta (1,8%). La prescrizione complessiva di FAP e l'uso di FAP atipici sono risultati significativamente ( $p<0,001$ ) maggiori nel gruppo MP+P+D (rispettivamente, 56,9% e 55,1%), rispetto a quello MP+P-D (47,0% e 45,1%). Tra i pazienti con MP l'uso di FAP è risultato significativamente ( $p<0,001$ ) più alto tra i pazienti con P e D (56,9%) rispetto a quelli con P senza D (47,0%).

Dall'analisi di regressione logistica multipla, che ha considerato come covariabili l'età, l'etnia e lo *status* coniugale, è emerso che tra i pazienti con diagnosi di MP la diagnosi concomitante di D (OR=1,74; IC 95% 1,46-2,07;  $p<0,001$ ) e la più giovane età (età <65 anni vs  $\geq$ 75 anni: OR 3,43; IC 95% 2,68-4,38;  $p<0,001$ ; età 65-74 anni vs  $\geq$ 75 anni OR 1,74; IC 95% 1,43-2,11;  $p<0,001$ ) sono risultate caratteristiche significativamente associate all'uso di FAP. Tra i pazienti con diagnosi di D, la diagnosi concomitante di MP (OR=1,46; IC 95% 1,26-1,70;  $p<0,001$ ) e la più giovane età (età <65 anni vs  $\geq$ 75 anni: OR 1,84; IC 95% 1,61-2,10;  $p<0,001$ ; età 65-74 anni vs  $\geq$ 75 anni OR 1,38; IC 95% 1,22-2,55;  $p<0,001$ ) sono altresì risultate significativamente associate all'uso di FAP.

Il confronto dei dati relativi ai FY2002 e FY2008 ha permesso di evidenziare i cambiamenti nel tempo della prescrizione di FAP. Tra i pazienti con diagnosi di MP l'uso complessivo di FAP e quello di FAP atipici non è cambiato, sia tra quelli con concomitante P+D o P-D. L'analisi delle classi di farmaci ha però rivelato che: 1) l'uso del risperidone e dell'olanzapina è diminuito in entrambi i gruppi; 2) l'uso di quetiapina e di ziprasidone è aumentato; 3) l'aripripazolo è stato spesso prescritto dopo la sua introduzione in commercio (dopo il 2002). Inoltre, nel tempo si è

assistito a un leggero aumento nell'uso di FAP atipici nel gruppo MP+P, che esaminato per classi di farmaci ha rispecchiato quello visto per l'intera popolazione dei pazienti con MP

La metà dei pazienti con MP+P ricevono FAP, compresi i farmaci ad alta potenza associati a un peggioramento del parkinsonismo. Dal 2002 al 2008, la frequenza d'uso è rimasta invariata nonostante gli interventi della FDA intesi a evidenziare i rischi associati all'uso di farmaci antipsicotici da parte dei pazienti con D. I trend recenti comprendono lo spostamento verso l'uso della quietiapina e il più frequente ricorso all'aripiprazolo. Poiché le P e la D sono comorbidità comuni della MP, la sicurezza e i rischi associati all'uso dei FAP in questa popolazione dovrebbero essere ulteriormente valutati.

Lo studio ha alcuni limiti: (1) il database utilizzato non riporta informazioni sulla severità della MP, delle P e della D e sulla presenza di sintomi psicotici attivi. Questi aspetti potrebbero aver influenzato le prescrizioni in termini sia di frequenza sia di scelta del farmaco. (2) La selezione dei pazienti è stata fatta sulla base della diagnosi dedotta dai codici ICD-9-CM. (3) La selezione ha coinvolto solo pazienti con P come comorbidità. Ciò potrebbe aver influenzato la selezione dei pazienti con psicosi più severe, mascherando i cambiamenti a lungo-termine nella prescrizione di FAP che alcuni autori hanno riportato nel caso di pazienti con D (Kales et al., *Arch. Gen. Psychiatry* 2011;68:190-197). (4) I fattori economici, normativi e politici che influenzano la prescrizione dei FAP impediscono di generalizzare i risultati al di fuori del sistema VA. (5) Soddisfacendo i criteri diagnostici revisionati della demenza con corpi di Lewy pubblicati nel 2005, è possibile che alcuni tra i pazienti nel gruppo MP+P+D avrebbero dovuto essere esclusi.

- (1) *Atypical antipsychotics drugs. US Food and Drug Administration [serial online]* 2009.  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150688.htm>
- (2) *FDA Requests Boxed Warning on Older Class of Antipsychotics Drugs. US Food and Drug Administration [serial online]* 2009.  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116912.htm>.

**Parole chiave:** prescrizione di farmaci antipsicotici, malattia di Parkinson, studio retrospettivo.

**Conflitto d'interesse:** nessuno dichiarato.

**Riferimento bibliografico:** Weintraub D et al. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson disease psychosis. *Arch Neurol.* 2011;68:899-904.

### Confronto tra salbutamolo, placebo, agopuntura sham e nessun trattamento nell'asma

A cura del Dott.ssa Elisa Benetti

È noto sia dagli studi che dalla pratica clinica che l'effetto placebo migliora i segni e i sintomi di molte malattie; il disegno frequente dei trial clinici prevede che l'effetto del trattamento attivo sia confrontato con quello del placebo. Rimane comunque da chiarire se l'effetto placebo influenzi gli *outcome* oggettivi e soggettivi e se quest'effetto differisca dal decorso naturale della malattia o dalla sua regressione. L'asma, grazie alla possibilità di effettuare ripetute valutazioni della funzionalità polmonare a brevi intervalli, rappresenta un eccellente modello per lo studio dell'effetto placebo.

Lo scopo di questo studio pilota, randomizzato, in doppio cieco e crossover, è stato confrontare le variazioni acute della funzione polmonare conseguenti a 4 tipologie di intervento: un broncodilatatore (salbutamolo per via inalatoria), due differenti tipologie e vie di somministrazione del placebo (inalatoria e sottoforma di agopuntura sham\*) e un periodo di nessun trattamento.

L'uso di due differenti tipologie di placebo e di un periodo di non trattamento permette di determinare se il placebo possa indurre variazioni oggettive nel calibro delle vie aeree o nei miglioramenti riportati dagli stessi pazienti, oppure se entrambi questi effetti siano attribuibili al naturale decorso della malattia.

Tra gennaio 2007 e dicembre 2008, 79 pazienti sono stati sottoposti a una visita di screening in cui hanno ricevuto un broncodilatatore a breve durata d'azione (almeno 8 ore) e un broncodilatatore a lunga durata d'azione (almeno 24 ore), in seguito sono stati sottoposti a un test di reversibilità con salbutamolo per via inalatoria. Sono stati considerati eleggibili solo coloro che hanno risposto alla visita di screening con un aumento del  $FEV_1 \geq 12\%$  rispetto al valore di base. I 46 pazienti arruolati (età media  $41,4 \pm 17$ , 80% donne, 62% bianchi e con  $FEV_1$  al basale di  $2,1 \pm 0,8$  L) sono stati randomizzati ai 4 differenti interventi, somministrati in 4 occasioni a distanza di 3-7 giorni. Questa procedura è stata ripetuta per altre 2 volte, nelle quali i pazienti sono stati nuovamente randomizzati ai 4 trattamenti. Complessivamente ogni partecipante ha ricevuto un totale di 12 interventi. Il salbutamolo e il placebo sono stati somministrati in doppio cieco, mentre l'agopuntura sham in singolo cieco e il non trattamento in aperto. In ognuna delle 12 visite i pazienti sono stati sottoposti a spirometria per ottenere il valore basale del  $FEV_1$ . La spirometria è stata ripetuta ogni 20 minuti per 2 ore. A ogni visita è stato richiesto ai pazienti di dare un punteggio al miglioramento dei sintomi dell'asma percepito, usando una scala con punteggi compresi tra lo 0 (nessun miglioramento) e 10 (miglioramento completo); al fine di valutare l'analisi in doppio cieco è stato chiesto ai pazienti quale trattamento pensassero di ricevere.

Durante la serie di test in doppio cieco la percentuale media del miglioramento del  $FEV_1$  è stata del  $20,1 \pm 1,6\%$  per il salbutamolo per via inalatoria, del  $7,5 \pm 1,0\%$  per il placebo per via inalatoria, del  $7,3 \pm 0,8\%$  per l'agopuntura sham e del  $7,1 \pm 0,8\%$  per il non trattamento. Non ci sono state significative differenze tra i tre trattamenti senza attività farmacologica, nessuno di questi è stato in grado di determinare un miglioramento simile a quello ottenuto con il salbutamolo. La differenza tra l'effetto del farmaco per via inalatoria e quello del placebo per via inalatoria, valutata in base al miglioramento percentuale medio del  $FEV_1$ , è risultata significativa ( $p < 0,001$ ). Diversamente, l'effetto placebo non è risultato significativamente differente tra i due interventi placebo e il non trattamento ( $p = 0,65$  per confronto tra placebo per via inalatoria e nessun trattamento e  $p = 0,75$  tra agopuntura sham e non intervento).

Sulla base della definizione standard di risposta al trattamento (aumento del  $FEV_1 \geq 12\%$  rispetto al valore di base), i pazienti randomizzati a salbutamolo hanno manifestato una risposta per il 77% del tempo, mentre per il 24%, 20% e 18% rispettivamente i gruppi placebo per via inalatoria, agopuntura sham e nessun intervento.

Rispetto agli *outcome* soggettivi è stato riportato un sostanziale miglioramento non solo nei pazienti randomizzati a salbutamolo (miglioramento del 50%), ma anche in quelli assegnati ai gruppi placebo per via inalatoria (45%) o agopuntura sham (46%). Il miglioramento riportato con il non intervento è stato invece del 21%. In questo caso la differenza tra salbutamolo e placebo per via inalatoria non è stata significativa ( $p = 0,12$ ), mentre la differenza tra gli effetti dei due trattamenti placebo e il non intervento è stata significativa ( $p < 0,001$ ).

La maggior parte dei pazienti ha creduto di essere stato randomizzato a un trattamento: 73% salbutamolo, 66% placebo per via inalatoria e 85% agopuntura sham.

Rispetto ai trattamenti farmacologicamente inattivi, il salbutamolo ha esercitato un effetto significativamente superiore sull' *outcome* oggettivo ( $FEV_1$ ), ma non su quello soggettivo. I due interventi placebo hanno avuto un effetto pari a quello del salbutamolo sui sintomi riportati dal paziente, ma non sull' *outcome* oggettivo.

Nonostante il marcato effetto oggettivo del salbutamolo, pari a quasi tre volte l'effetto ottenuto con gli altri 3 interventi, i pazienti non hanno colto la differenza tra il trattamento con il farmaco e i due trattamenti placebo. Riguardo all' *outcome* oggettivo del  $FEV_1$ , è stato valutato un marcato effetto del farmaco (farmaco vs placebo), ma non un effetto placebo (nessuna differenza tra trattamenti placebo e non trattamento). Rispetto invece all' *outcome* soggettivo, l'effetto placebo è risultato equivalente a quello del farmaco e tutti e tre i trattamenti sono risultati superiori al non trattamento.

L'inclusione di un gruppo senza alcun trattamento, con funzione di controllo per il gruppo placebo, ha permesso agli autori di determinare gli effetti soggettivi dei placebo. Il fatto che l'*outcome* soggettivo riportato dal paziente sia indipendente dall'*outcome* fisiologico suggerisce sia una scarsa percezione delle variazioni di FEV<sub>1</sub> da parte dei pazienti asmatici, sia limiti delle valutazioni soggettive nell'interpretazione degli *outcome* oggettivi.

Lo studio ha alcuni limiti: (1) sono state considerate risposte asmatiche acute; rimane quindi da chiarire se questi risultati possono essere estesi all'asma cronica o ad altre condizioni; (2) gli *outcome* sono stati misurati usando una singola misura soggettiva e una singola misura oggettiva (FEV<sub>1</sub>), ulteriori studi saranno necessari per valutare se i risultati possono essere generalizzati ad altre misure oggettive e soggettive dell'asma acuta; (3) i sintomi soggettivi non sono stati valutati prima di ogni visita; le valutazioni soggettive prima e dopo gli interventi potrebbero mettere in evidenza ulteriori differenze.

La discrepanza tra funzione polmonare oggettiva e soggettiva notata in questo studio suggerisce che i miglioramenti dell'asma dovrebbero essere interpretati con cautela e che gli *outcome* oggettivi dovrebbero essere attentamente ponderati al fine di ottenere un ottimo controllo dell'asma. Sebbene il placebo rimanga un componente essenziale dei trial clinici, la valutazioni del decorso della malattia senza alcun trattamento (quando possibile), sarebbe necessaria per la valutazione degli *outcome* riportati dal paziente.

\* Nell'agopuntura sham l'ago è retrattile e come tale non penetra nella cute.

**Parole chiave:** asma, effetto placebo, salbutamolo.

**Conflitto d'interesse:** alcuni autori dichiarano di aver ricevuto compensi da ditte farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:**

Wechsler M.E. et al., Active Albuterol or Placebo, Sham Acupuncture, or No Intervention in Asthma.

### Tensirolimus e bevacizumab, o sunitinib, o interferone alfa e bevacizumab per il trattamento dei pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato (TORAVA): uno studio clinico randomizzato di fase II

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani

Le *targeted therapies* approvate recentemente nel trattamento del carcinoma a cellule renali hanno dimostrato una migliore efficacia rispetto a placebo o interferone alfa in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) ed uno di questi, temsirolimus ha mostrato un aumento nella sopravvivenza complessiva.

Gli autori hanno condotto lo studio TORAVA, di fase II, in aperto, multicentrico randomizzato, per valutare il potenziale sinergico o l'effetto additivo e la tollerabilità a lungo termine della combinazione di temsirolimus e bevacizumab come trattamento di prima linea nei pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico.

Sono stati inclusi nello studio, i pazienti (provenienti da 24 centri francesi) con: età ≥ 18 anni e diagnosi istologica di carcinoma a cellule renali metastatico di qualsiasi sottotipo escluso il carcinoma papillare; un punteggio Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2; nessuna metastasi cerebrale; metastasi misurabili; parametri epatici, renali ed ematologici superiori o inferiori di 1,5 – 2 volte i valori normali; concentrazioni lipidiche e glicemiche nella norma; funzionalità cardiaca nella norma entro 6 settimane prima della randomizzazione e non ipertesi. Inoltre, i pazienti non dovevano aver avuto storia di trombosi arteriosa o venosa nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio. Inizialmente, lo studio di fase II è stato disegnato a singolo-braccio, ma a causa della mancanza di risultati provenienti da studi clinici controllati dei due trattamenti standard disponibili al momento, gli autori hanno deciso di aggiungere due gruppi di controllo per evitare che il trattamento sperimentale fosse eseguito in una popolazione *selection-biased*. I pazienti sono stati randomizzati (2:1:1) alla combinazione sperimentale temsirolimus/bevacizumab (gruppo A) o ad uno dei trattamenti standard:

sunitinib (gruppo B) o interferone alfa in associazione a bevacizumab (gruppo C). I pazienti nel gruppo A, hanno ricevuto temsirolimus per via endovenosa (25 mg/settimana) e bevacizumab per via endovenosa alla dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane; le dosi sono state scelte sulla base dei risultati di un precedente studio di fase I (*Merchan JR et al., Proc Am Soc Clin Oncol 2007; 25: abstr 5034*). I pazienti del gruppo B hanno assunto sunitinib alle dosi già riportate (50 mg/die per 4 settimane seguite da due settimane di sospensione) mentre quelli del gruppo C, hanno ricevuto bevacizumab per via endovenosa, alle dosi di 10 mg/kg ogni 2 settimane e interferone alfa per via sottocutanea alle dosi di 9 mIU 3 volte a settimana. Tutti i trattamenti sono stati continuati fino alla progressione della patologia, alla presenza di tossicità inaccettabile o alla violazione del protocollo di studio. La diagnosi del tumore prevedeva RX toracico, addominale e pelvico, RM o TAC cerebrale e TAC ossea. Il tumore è stato valutato al basale e poi ogni 12 settimane fino alla progressione durante il 1° anno, e poi ogni 3 mesi. I pazienti che avevano sospeso il trattamento sono stati valutati fino alla progressione. L'endpoint primario era rappresentato dalla valutazione del PFS a 48 settimane secondo le linee-guida di RECIST, ed è stato scelto per: 1- fallimento della risposta tumorale nel prevedere il beneficio di sopravvivenza nel carcinoma renale, 2- PFS rappresenta l'endpoint preferito per gli studi di fase II dei farmaci *target* e 3- il limite principale del PFS per un disegno di fase II randomizzato, può essere superato utilizzando il PFS ad un tempo prestabilito. Gli endpoint secondari erano l'incidenza e la durata delle risposte obiettive, le incidenze di PFS e di sopravvivenza complessiva, e il profilo di tollerabilità di ciascun trattamento. I pazienti in studio sono stati valutati al 15° giorno e poi ogni 6 settimane per tossicità secondo i criteri per gli eventi avversi *National Cancer Institute Common Terminology*. La sopravvivenza è stata calcolata fino al decesso o al termine della registrazione dei dati clinici. Un comitato indipendente di monitoraggio sulla sicurezza dei dati ha valutato regolarmente gli eventi avversi gravi riportati e le incidenze di 4 eventi specifici di grado 3 o superiore (emorragia, tromboembolia venosa o arteriosa, malattia polmonare interstiziale e perforazione gastrointestinale) che erano classificate come complicanze gravi che necessitavano di intervento.

Nel periodo compreso tra, marzo 2008 e maggio 2009 sono stati randomizzati 171 pazienti: 88 per il gruppo sperimentale (gruppo A), 42 al gruppo B e 41 al gruppo C. PFS a 48 settimane è risultata del 29,5% (26 di 88 pazienti, 95% CI 20,0-39,1) nel gruppo A, 35,7% (15 di 42, 95% CI 21,2-50,2) nel gruppo B e 61,0% (25 di 41, 95% CI 46,0-75,9) nel gruppo C. La mediana del PFS è stata di 8,2 mesi (95% CI 7,0-9,6) nel gruppo A, 8,2 mesi (95% CI 5,5 – 11,7) nel gruppo B, e 16,8 mesi (95% CI 6,0-26,0) nel gruppo C. Il 51% (n=45) dei pazienti del gruppo A, ha sospeso il trattamento per altre cause rispetto alla progressione in confronto a 5 (12%) di 42 nel gruppo B e 15 (38%) di 40 del gruppo C. Gli eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati riportati in 68 (77%) pazienti del gruppo A vs 25 (60%) di quelli del gruppo B e 28 (70%) del gruppo C. Gli eventi avversi gravi sono stati riportati in 39 (44%) pazienti del gruppo A, in 13 (31%) del gruppo B e in 18 (45%) dei pazienti del gruppo C.

TORAVA è stato il primo studio clinico randomizzato prospettico che ha valutato una combinazione di farmaci *target* registrati per il carcinoma a cellule renali metastatico. Non è stato osservato un effetto additivo o sinergico della combinazione temsirolimus/bevacizumab, mentre l'efficacia dei trattamenti standard è risultata nel *range* atteso. Due motivi possono spiegare l'elevata tossicità osservata per la terapia sperimentale che non era emersa nella fase I di studio: 1- i risultati dei due studi di fase I, che hanno valutato la combinazione tra bevacizumab e un inibitore mTOR erano preliminari e i pazienti erano seguiti per un tempo limitato quando TORAVA era stato disegnato; 2- questi studi di fase precoce sono stati condotti in un numero limitato di centri rispetto a TORAVA.

Il profilo di tossicità della combinazione temsirolimus/bevacizumab a dosi intere, è risultato più elevato rispetto a quello atteso e limitato al proseguimento del trattamento nel corso del tempo.?? Questa combinazione non ha dimostrato un beneficio quando utilizzato come trattamento di prima linea nei pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico e non può essere raccomandata per questa indicazione.

**Parole chiave:** temsirolimus/bevacizumab, carcinoma a cellule renali metastatico, studio clinico di fase II randomizzato.

**Conflitto di interessi:** SN ha ricevuto onorari da Novartis, Wyeth, Pfizer, glaxoSmithKline e Roche; ha ricevuto inoltre fondi di ricerca da Wyeth, Roche e Novartis. DP ha ricevuto onorari da Bayer, Eli Lilly e Roche. J-OB ha ricevuto onorari da Amgen ed è consulente di Novartis. LG e BL hanno ricevuto onorari da Novartis. BE ha ricevuto onorari da Bayer, Roche, Pfizer, Genentech, Novartis, GlaxoSmithKline e Aveo ed è consulente di Bayer, Pfizer e Roche. Tutti gli altri autori non hanno dichiarato conflitti di interesse.

#### Riferimento bibliografico

Negrier S et al. *Tensirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial*. The Lancet 2011;12: 673-80.

#### Sicurezza della flecainide nel trattamento della fibrillazione atriale: incidenza a lungo termine di morte cardiaca improvvisa e di eventi proaritmici

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

La flecainide è ampiamente utilizzata come farmaco di prima linea nella fibrillazione atriale in soggetti senza cardiopatie strutturali. Tuttavia, la maggior parte degli studi e le evidenze provenienti dalla pratica clinica hanno fornito solo scarse informazioni sulla sicurezza a lungo termine della flecainide nei soggetti affetti da fibrillazione atriale.

I ricercatori dell' *Orebo University Hospital*, Svizzera, hanno condotto uno studio retrospettivo, osservazionale, di coorte per valutare l'incidenza a lungo termine di morte cardiaca improvvisa (SCD) e di eventi proaritmici nei soggetti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con flecainide.

Sono state selezionate le cartelle cliniche di tutti i pazienti dell'*Orebo University Hospital* dal 1998 al 2006 per i quali era stata fatta diagnosi di fibrillazione atriale ed era stato iniziato trattamento orale con flecainide. La coorte è stata seguita prospetticamente, raccogliendo tutti i dati relativi alle caratteristiche demografiche ed ai risultati di elettrocardiogramma, ecocardiogramma transtoracico e test di sforzo. La SCD è stata definita come morte che insorge improvvisamente ed inaspettatamente in un paziente in condizioni stabili e includeva sia una morte con testimoni (con o senza aritmia documentata) che una morte senza testimoni in pazienti visitati 24 ore prima e che non presentavano segni premonitori di scompenso cardiaco, infarto del miocardio o di altre chiare cause di morte. La proaritmia è stata definita come sincope cardiaca o aritmia che ha messo in pericolo la vita. Il *follow-up* è stato completato a dicembre 2008.

Il trattamento con flecainide è stato prescritto secondo i criteri standard e, in assenza di controindicazioni, è stato associato ad un betabloccante o ad un calcio antagonista non diidropiridinico.

I risultati dello studio hanno mostrato che un totale di 112 pazienti ha iniziato un trattamento con flecainide dal 1998 al 2006 ed ha effettuato visite di *follow-up* fino al dicembre 2008. Di questi, 104 pazienti (93%) hanno ricevuto diagnosi di fibrillazione atriale e 8 (7%) di fibrillazione atriale e flutter atriale.

La dose media di flecainide è stata  $203 \pm 43$  mg/die. Cento pazienti (89%) hanno ricevuto un trattamento combinato con betabloccanti ( $n=91$ ) e/o calcio antagonisti non diidropiridinici ( $n=26$ ). Sessantadue pazienti hanno ricevuto warfarin (55%) e 33 aspirina (30%).

La durata media del trattamento con flecainide è stata di  $3,4 \pm 2,4$  anni. Il farmaco è stato interrotto in 67 pazienti (60%). Le cause di interruzione sono state: mancanza di efficacia (32%), eventi avversi non cardiaci (6%) e ablazione mediante radiofrequenza ad esito positivo (5%).

Diciotto pazienti (16%) hanno interrotto il trattamento a causa di eventi cardiaci. In otto pazienti si è verificato decesso. Rispetto alla popolazione generale, l'SMR (*standardized mortality ratio*) è stato di 1,57 (IC 95% 0,68-3,09) per la mortalità da tutte le cause e di 4,16 (IC 95% 1,53-9,06) per la mortalità cardiovascolare. Tre casi di decesso sono stati classificati

come SCD. Gli eventi proaritmici si sono manifestati in 6 pazienti, due dei quali hanno manifestato tachicardia a QRS larghi, due flutter atriale con conduzione 1:1 e due sincope durante l'esercizio.

Rispetto ai pazienti che non hanno manifestato un evento proaritmico o morte cardiaca improvvisa, i pazienti che hanno manifestato un evento avevano ricevuto una dose maggiore di flecainide ( $223 \pm 50$  vs  $200 \pm 41$  mg/die;  $p=0,025$ ) ed un maggior numero di essi era affetto da diabete mellito ( $n=2$  vs  $n=0$ ;  $p=0,0058$ ). I pazienti che hanno manifestato un evento, inoltre, tendevano a presentare maggiori livelli di creatinina al basale ( $91 \pm 18$  vs  $83 \pm 15$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $p=0,13$ ) ed una frazione di eiezione leggermente più bassa ( $58 \pm 7\%$  vs  $61 \pm 6\%$ ;  $p=0,12$ ). Rispetto a tutti i pazienti esaminati, l'incidenza di SCD o di proaritmia è stata dell'8% durante un periodo medio di *follow-up* di 40 mesi, che corrisponde ad una incidenza annua del 2.5%. Il tasso di incidenza annua per 100 anni-persona è stato di 2.4.

I risultati di questo studio osservazionale dimostrano che i pazienti trattati con flecainide presentano un rischio di morte cardiovascolare quattro volte maggiore. Tale rischio aumenta nonostante l'utilizzo concomitante di farmaci bloccanti la conduzione atrio-ventricolare e nonostante l'assenza di cardiopatie strutturali, insufficienza renale o eccessivo prolungamento del QRS.

Questi risultati mettono in dubbio gli strumenti clinici utilizzati fino ad ora per identificare i soggetti a rischio; infatti, tra gli otto pazienti che avevano ricevuto flecainide nonostante una cardiopatia strutturale, solo uno ha manifestato un evento. Inoltre, escludendo i pazienti con cardiopatia strutturale, l'SMR aumentava da 4,16 a 4,39, piuttosto che diminuire.

Gli autori dello studio sottolineano che non si sono verificati casi di morte improvvisa o di proaritmia nei 67 pazienti che avevano interrotto il trattamento (nessun paziente perso al *follow-up* durante un periodo medio di 37 mesi).

In conclusione, i risultati dello studio evidenziano un'aumentata incidenza di proaritmie e morti cardiache improvvise nei soggetti affetti da fibrillazione atriale trattati con flecainide, nonostante un discreto stato di salute ed un'attenta valutazione clinica, prima del trattamento e durante il *follow-up*.

**Parole chiave:** flecaidide, fibrillazione atriale, morte cardiaca improvvisa

**Conflitto di interessi:** un autore dello studio ha dichiarato di aver ricevuto un *grant* dalla Bristol-Ingelheim e dalla Sanofi-Aventis. Un altro autore svolge consulenze per Sanofi-Aventis, Bristol-Ingelheim e Bristol-Myers Squibb.

**Riferimento bibliografici:**

Almroth H et al. The safety of flecainide treatment of atrial fibrillation: long-term incidence of sudden cardiac death and proarrhythmic events. J Intern Med. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02395.x.

### Profilassi antitubercolare primaria con isoniazide in bambini esposti all'HIV

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

La tubercolosi è altamente endemica nell'Africa Sub-Sahariana, dove la situazione è aggravata dalla sempre più crescente epidemia del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1). Pertanto, è stato proposto che, in queste aree, la prevenzione della tubercolosi mediante chemioprofilassi con isoniazide, che finora ha interessato solo le persone in contatto con adulti con striscio dell'espettorato positivo per bacilli di *Mycobacterium tuberculosis* acido-resistenti (MTB), possa includere anche altri gruppi ad alto rischio, tra cui i bambini.

Studi post-mortem hanno evidenziato come in Africa la tubercolosi sia la principale causa di morte nei bambini affetti da HIV, causando il 12-18% delle morti. Isoniazide ha dimostrato di essere efficace nel prevenire la progressione della malattia tubercolare nei bambini esposti al contatto con soggetti contagiosi, ma il suo ruolo nella profilassi pre-esposizione non è stato valutato in bambini HIV-infetti e HIV-non infetti esposti al virus dell'HIV nel periodo perinatale.

A tal proposito, il presente studio si pone come obiettivo la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di isoniazide rispetto a placebo nella profilassi antitubercolare pre-esposizione nei bambini, HIV-infetti e non, esposti al virus dell'HIV durante il periodo perinatale, quando il trattamento è stato avviato a 3 a 4 mesi di età e continuato per 96 settimane.

Lo studio, multicentrico, di fase 2-3, randomizzato, in doppio cieco e controllato *versus* placebo, si è svolto in tre centri del Sud Africa (*Chris Hani Baragwanath Hospital, Johannesburg; Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch, Città del Capo e King Edward VII Hospital, Durban*) e in un centro del Botswana (*Princess Marina Hospital, Gaborone*).

I partecipanti sono stati arruolati tra dicembre 2004 e giugno 2008. L'arruolamento dei soggetti HIV-non infetti è stato completato nel giugno 2006. I bambini nati da madri HIV-infette sono stati identificati attraverso i programmi di prevenzione della trasmissione madre-figlio del virus HIV.

L'infezione dei bambini è stata determinata per mezzo del test HIV-1 DNA *polymerase-chain reaction* (PCR). La non infezione è stata confermata da una seconda negatività della DNA PCR 24 settimane dopo la randomizzazione e dalla negatività del test immunoenzimatico HIV *enzyme-linked* (ELISA) a 18 mesi di età. I partecipanti sono stati arruolati tra il 91° e il 120° giorno di vita.

I criteri di inclusione allo studio erano: esecuzione del vaccino BCG entro i 30 giorni di età; nessuna storia di tubercolosi neonatale, di contatto noto a un caso di tubercolosi microbiologicamente confermato o di assunzione materna del trattamento antitubercolare attivo al momento della nascita del bambino; nessun riscontro di ritardo della crescita, polmoniti ricorrenti, diarrea cronica o condizioni immunosoppressive diverse dall'infezione da HIV.

I neonati sono stati randomizzati ad un trattamento quotidiano con isoniazide, alla dose di 10 a 20 mg/kg di peso corporeo, o con placebo.

Gli obiettivi co-primari includevano il confronto dei due gruppi isoniazide-placebo rispetto alla sopravvivenza libera da malattia tubercolare (sopravvivenza libera da malattia) tra i bambini HIV-infetti e alla sopravvivenza libera da infezione tubercolare (sopravvivenza libera da infezione) tra i bambini HIV-non infetti, a 96 settimane dopo la randomizzazione.

L'*endpoint* per la sopravvivenza libera da malattia è stato il primo di caso di morte per qualsiasi causa o per malattia tubercolare, e l'*endpoint* per la sopravvivenza libera da infezione è stato il primo caso di morte per qualsiasi causa, la malattia tubercolare o infezione MTB.

Gli obiettivi secondari per la coorte dei bambini HIV-infetti includevano la valutazione dell'effetto della profilassi con isoniazide rispetto alla riduzione dell'incidenza di infezione tubercolare a 96 settimane e del rischio di progressione della malattia da HIV, definita come il primo caso di peggioramento clinico dell'infezione HIV o di morte.

Obiettivo secondario per la coorte dei bambini HIV-non infetti è stato quello di determinare se la profilassi con isoniazide migliorasse la sopravvivenza libera da malattia.

I partecipanti sono stati sottoposti a screening per i sintomi della tubercolosi ad ogni visita dello studio, valutando ulteriormente se avevano un punteggio di 4 o più sulla scala dell'algoritmo clinico. I bambini sono stati valutati anche per la tubercolosi polmonare, nei casi di evidenze cliniche o radiografiche di polmonite. Per i bambini con esposizione MTB, il farmaco in studio è stato interrotto ed è stato somministrato in aperto isoniazide secondo le linee guida del Sud Africa.

Sulla base delle indagini eseguite (raccolta di informazioni relative agli strisci di espettorato e a segni e sintomi suggestivi di infezione da MTB, un test intradermico con tubercolina, una radiografia del torace e test microbiologici ed istopatologici), i bambini hanno ricevuto una diagnosi di tubercolosi "definita", "probabile" o "possibile".

Lo screening della sicurezza è stato effettuato ogni 3 mesi, durante il periodo di trattamento con il farmaco in studio, ed includeva esami ematici quali la funzionalità epatica e l'emocromo e una valutazione neurologica per la neuropatia periferica.

Sono stati arruolati 548 bambini HIV-infetti e 806 non infetti; il farmaco in studio è stato iniziato entro 4 giorni dopo la randomizzazione. Le caratteristiche al basale erano ben bilanciate tra i due gruppi in entrambe le coorti. I neonati erano stati randomizzati ad un'età

mediana di 96 giorni e tutti i bambini avevano ricevuto la vaccinazione BCG entro 30 giorni di età, prima che la loro HIV sieropositività fosse stata determinata. Una storia di tubercolosi materna è stata segnalata per il 7,1% e il 7,2% dei partecipanti HIV-infetti e HIV-non infetti rispettivamente. All'inizio dello studio, il 65,3% dei bambini HIV-infetti erano asintomatici (CDC clinica categoria N) e il 26,2% erano lievemente sintomatici (Categoria A).

Tra i bambini infezione di HIV confermata, la percentuale mediana dei linfociti CD4+ e la carica virale di HIV-1 sono stati 28% e 625.000 copie per millilitro, rispettivamente, e 171 (31,5%) avevano già iniziato la terapia antiretrovirale.

#### Coorte HIV-infetti

La tubercolosi o il decesso, così come definiti dal protocollo, si sono registrati in 52 bambini (19,0%) nel gruppo isoniazide e in 53 bambini (19,3%) nel gruppo placebo (hazard ratio, 0,98; 95% intervallo di confidenza [IC], 0,67-1,44). La tubercolosi conta per 31 (59,6%) degli endpoint primari nel gruppo isoniazide e per 38 (71,7%) nel gruppo placebo ( $P = 0,40$ ); il decesso conta per 21 (40,4%) e per 15 (28,3%) degli endpoint primari nei due gruppi, rispettivamente ( $p = 0,12$ ).

Nel complesso, il 98,9% dei bambini HIV-infetti ha intrapreso il trattamento antiretrovirale durante lo studio.

I risultati dell'analisi degli endpoint secondari rimangono coerenti con la mancanza di efficacia. L'incidenza complessiva di tubercolosi è stata di 121 casi per 1000 bambini-anno (95% CI da 95 a 153).

#### Coorte HIV-non infetti

Ottantaquattro bambini (10,4%) hanno raggiunto un endpoint primario, composito di malattia tubercolare, infezione tubercolare latente, o morte. Non è stata riscontrata differenza significativa tra i due gruppi di studio ( $p = 0,44$ ).

L'analisi di tutti gli endpoint secondari ha mostrato mancanza di efficacia della profilassi con isoniazide rispetto al placebo.

L'incidenza complessiva di tubercolosi è stata di 41 casi per 1000 bambini-anno (95% CI, da 31 a 52).

Per quanto riguarda la sopravvivenza non si sono evidenziate differenze significative tra i gruppi di studio ( $p > 0,99$ ).

Gli autori, riprendendo i risultati dello studio, che non ha dimostrato alcun beneficio della profilassi pre-esposizione con isoniazide nel migliorare la sopravvivenza libera da malattia tra i bambini affetti da HIV o la sopravvivenza libera da infezione tra i bambini HIV-non infetti, sottolineano la necessità di individuare opzioni alternative per la prevenzione e la gestione della tubercolosi in bambini esposti al virus dell'HIV.

L'isoniazide rispetto al placebo si è dimostrata sicura, ma inefficace come profilassi pre-esposizione contro la tubercolosi nei bambini HIV-infetti e nei bambini HIV-non infetti, non apportando alcun miglioramento nella sopravvivenza libera da malattia tubercolare o da infezione tubercolare di entrambi i gruppi.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da associazioni e istituzioni.

**Parole chiave:** isoniazide, tubercolosi pediatrica, HIV

**Riferimento bibliografico:** Madhi SA et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. NEJM 2011; 365:21-31.

**Effetti del trattamento immediato con clopidogrel in pazienti con infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) prima di essere sottoposti a intervento percutaneo coronarico (PCI)**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

E' stato dimostrato che il trattamento immediato con Clopidogrel è utile nei pazienti con angina instabile che vengono sottoposti a intervento coronarico e non hanno slivellamento del tratto ST (CURE trial; *Budaj A et al., Lancet 2005; 366:1622-32*). L'utilità del clopidogrel è stata anche dimostrata in pazienti con infarto del miocardio con STEMI (COMMIT trial; *Chen ZM et al., Lancet 2005; 366:1622-32*). D'altra parte, in questo studio solo il 54% dei pazienti ha subito un intervento di rivascolarizzazione tramite PCI mentre nel 46% dei pazienti è stata effettuata una trombolisi che è nota beneficiare del pre-trattamento con clopidogrel. Relativamente ai pazienti PCI il beneficio del pre-trattamento con clopidogrel è stato studiato su gruppi di pazienti troppo poco numerosi da giungere a conclusioni statisticamente significative. Al momento l'uso del clopidogrel in pazienti STEMI è fortemente raccomandato dalle linee guida ESC (classe I), ma l'evidenza è di tipo C.

Scopo dello studio è verificare se il trattamento immediato con clopidogrel in pazienti STEMI prima di sottoporli a PCI è utile nella prevenzione dell'infarto del miocardio e del decesso

A questo scopo è stato utilizzato il registro svedese dell'angiografia e angioplastica coronarica (SCAAR) e sono stati presi in considerazione tutti i pazienti STEMI sottoposti a PCI dal 2003 al 2008. Lo studio, dunque, è osservazionale e ha preso in considerazione tutti i pazienti (18610) trattati nei 29 centri svedesi che eseguono coronarografia o PCI. Il *follow-up* considerato è 1 anno. Sono stati inclusi nello studio i pazienti STEMI sottoposti a PCI, trattati o non trattati con clopidogrel. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che assumevano warfarina (483) e i pazienti che non assumevano aspirina prima dello STEMI (4274). Sono anche stati esclusi 6 pazienti trattati con clopidogrel ma con alcuni dati mancanti. Dunque il numero totale di pazienti esaminati è stato di 13847. Di questi, 9813 (71%) erano stati pre-trattati con clopidogrel e 4034 (29%) non erano stati pre-trattati. Nel gruppo trattato, il clopidogrel è stato somministrato al paziente prima che questo giungesse alla sala dove veniva praticata la PCI. La dose del clopidogrel era 300 o 600 mg ma il registro non era preciso a tal proposito e una analisi sul dosaggio non è stata effettuata. Nonostante gli autori sostengano che i due gruppi erano abbastanza bilanciati relativamente a numerosi parametri, le diversità sono statisticamente significative in 18 dei 29 parametri considerati. La differenza d'età tra i 2 gruppi non è statisticamente significativa (65,8 nel gruppo clopidogrel vs 67,0 nel gruppo no-clopidogrel), i maschi sono più numerosi nel gruppo clopidogrel (70,9% vs 68,4%) e non c'è differenza significativa nella presenza di ipertensione (che viene considerata come parametro qualitativo, senza valutarne il grado). Ci sono più fumatori nel gruppo clopidogrel (34% vs 31,9%). Relativamente all'assunzione di eparina prima dell'infarto c'è una certa differenza a favore del gruppo clopidogrel (24,8% vs 17,6%) ed una differenza ancora maggiore è relativa all'assunzione di eparine a basso peso molecolare (*Low Molecular Wight Heparin, LMWH*) prima dell'infarto (21,3% vs 10,8%). Per la valutazione del *propensity score* sono stati considerati i seguenti parametri: età, sesso, diabete, ipertensione, l'abitudine al fumo, precedente trattamento con eparina, LMWH e glicoproteina IIb/IIIa, anamnesi per infarto del miocardio, demenza, tumore, scompenso cardiaco, insufficienza renale, centro in cui è stata fatta la PCI e anno di esecuzione della PCI.

L'*end-point* primario è composito e rappresentato dalla incidenza del decesso o dell'infarto del miocardio a 30 giorni e a 1 anno di distanza dallo STEMI. Gli *end-point* secondari dello studio sono la sola incidenza della morte, quella dell'infarto del miocardio e quella della trombosi dello stent. E' stata anche valutata l'incidenza del sanguinamento.

L'*end-point* primario composito (decesso/infarto) è stato osservato in 1325 pazienti (14,3%) del gruppo clopidogrel vs 712 pazienti (17,9%) del gruppo no-clopidogrel. Usando l'elaborazione che valuta il *propensity score*, si è osservata una riduzione del rischio sia a 30 giorni (HR 0,83, 95% CI 0,71-0,97) sia ad 1 anno (HR 0,82, 95% CI 0,73-0,93). Il risultato continua ad essere significativo anche con altre analisi multivariate. L'*end-point* "decesso entro 1 anno" è stato osservato in 665 pazienti (7,2%) del gruppo clopidogrel vs 376 pazienti

(9,4%) del gruppo no-clopidogrel. Usando l'elaborazione che valuta il *propensity score*, si è osservata una riduzione del rischio sia a 30 giorni (HR 0,70, 95% CI 0,57-0,85) sia ad 1 anno (HR 0,76, 95% CI 0,64-0,90). Il risultato continua ad essere significativo anche con altre analisi multivariate. L'*end-point* "infarto del miocardio entro 1 anno" è stato osservato in 719 pazienti (8,2%) del gruppo clopidogrel vs 369 pazienti (9,9%) del gruppo no-clopidogrel. Usando l'elaborazione che valuta il *propensity score*, non si è osservata una riduzione del rischio sia a 30 giorni (HR 1,00, 95% CI 0,79-1,26) sia ad 1 anno (HR 0,90, 95% CI 0,77-1,06). Il risultato era simile con altre analisi multivariate. Non sono state osservate differenze significative neanche nella trombosi dello *stent* ad 1 anno (HR 0,94, 95% CI 0,56-1,59).

Dopo PCI i pazienti del gruppo clopidogrel sono stati trattati nel 93,8% dei casi con aspirina, mentre i pazienti del gruppo no-clopidogrel sono stati trattati con aspirina solo nell'89,2% dei casi. Per valutare se la leggera differenza tra i due gruppi nella prescrizione dell'aspirina aveva condizionato gli *end-point*, questi sono stati rivalutati solo sui pazienti che assumevano anche aspirina. Usando l'elaborazione che valuta il *propensity score*, gli autori hanno continuato ad osservare una riduzione del rischio sia relativamente all'*end-point* primario combinato (decesso/infarto) ad 1 anno (HR 0,86, 95% CI 0,75-0,99) sia relativamente al decesso ad 1 anno (HR 0,76, 95% CI 0,61-0,95). Il risultato continuava ad essere significativo anche con altre analisi multivariate. Anche in questo caso il rischio relativamente all'infarto non era diverso nei 2 gruppi.

Se tra i parametri considerati per calcolare il *propensity score* veniva incluso lo shock cardiogeno il vantaggio del trattamento diminuiva pur risultando ancora significativo relativamente all'*end-point* composito. Al contrario perdeva la significatività, pur mantenendo la tendenza, relativamente all'*end-point* "decessi".

Tra i due gruppi non si sono registrate differenze nei fenomeni significativi di sanguinamento (sanguinamento fatale o intracranico, sanguinamento che ha richiesto intervento chirurgico o trasfusioni). Non hanno inciso sugli *end-point* né il centro in cui i pazienti hanno avuto il trattamento né l'anno di trattamento, anche se col passare degli anni il clopidogrel è stato somministrato ad una percentuale più alta di pazienti. Il trattamento con clopidogrel è stato più efficace nei pazienti con peso superiore ai 60 Kg. Nei pazienti sottopeso, il clopidogrel non ha effetto, probabilmente perché è più frequentemente causa di sanguinamento grave, anche se lo studio non lo dimostra.

Negli studi che hanno preceduto questo, nessuno ha dimostrato un effetto del clopidogrel sulla sopravvivenza in questo tipo di pazienti. E' probabile che la bassa numerosità degli altri studi ne sia la causa. E' sorprendente che mentre lo studio conferma l'utilità del pre-trattamento con clopidogrel quando viene valutata la mortalità dei pazienti, non riesce a dimostrare un vantaggio quando considera la ricorrenza dell'infarto del miocardio. Viene da chiedersi, a questo punto, a cosa sia dovuto il vantaggio sulla mortalità. Gli autori ipotizzano che questo sia dovuto ad un miglior recupero del flusso coronario e ad una riduzione dell'area dell'infarto. Il registro da cui sono stati recuperati i dati non riporta dati sufficienti per una valutazione di queste ipotesi. Comunque gli autori riferiscono che anche in altri studi non si è osservata una riduzione significativa dell'infarto del miocardio in seguito al pre-trattamento con clopidogrel.

Come tutti gli studi osservazionali, lo studio ha numerosi limiti, tra cui le differenze tra i due gruppi (che hanno cercato di correggere tramite l'analisi statistica e la presenza di fattori confondenti non presi in considerazione).

In ogni caso lo studio dimostra che il trattamento immediato con clopidogrel in pazienti sofferenti di infarto del miocardio con STEMI prima di sottoporli a PCI è utile nel diminuire il numero dei decessi nell'anno successivo allo STEMI.

**Parole chiave:** Trial clinico osservazionale, clopidogrel, infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST

**Conflitti di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

#### Riferimenti bibliografici

Koul S, Smith JG, Scherstén F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2011 Jun 30. [Epub ahead of print].

**Effetti dannosi dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) in pazienti con ipertensione e malattia coronarica: l'INternational VErapamil Trandolapril Study (INVEST)**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Studi clinici e revisioni sistematiche hanno dimostrato che gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 aumentano il rischio di infarto al miocardio. Sebbene sia stato dimostrato che i FANS possono essere un'alternativa alla sindrome del dolore cronico, i dati attuali sono incompleti per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare.

L'INVEST ha offerto l'opportunità di approfondire l'associazione tra l'uso cronico di FANS, trattamento della pressione sanguigna e gli esiti avversi. Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione tra l'uso cronico di FANS, la pressione sanguigna e gli esiti cardiovascolari avversi tra i pazienti ipertesi con malattia coronarica arteriosa.

Lo studio, internazionale, randomizzato è stato condotto in 14 paesi per confrontare gli effetti di una strategia calcio-antagonista (verapamil SR) con una strategia beta-bloccante (atenololo) nel trattamento dell'ipertensione in pazienti con malattia coronarica stabile.

L'arruolamento è iniziato da settembre 1997 ed è terminato nel febbraio 2003.

I pazienti eleggibili presentavano un'età di almeno 50 anni, ipertensione e malattia coronarica arteriosa stabile.

È stato chiesto ai pazienti sia a livello basale, sia dopo ogni visita di controllo, se stavano assumendo aspirina o FANS.

L'esposizione ai FANS è stata classificata in: uso cronico (definito come individui che hanno assunto FANS a livello basale e a ciascun *follow-up*) e non cronico (definito come individui che non hanno mai assunto FANS o hanno riportato l'utilizzo solo in qualche visita).

L'*outcome* primario corrispondeva nella prima manifestazione di tutte le cause di mortalità, infarto del miocardio non fatale o ictus non fatale.

Sono stati selezionati 882 consumatori cronici di FANS e 21.694 non-cronici ( $n = 14.408$  non utilizzatori e  $n = 7286$  utilizzatori saltuari). Sono state rilevate, a livello basale, notevoli differenze tra i gruppi cronici e non-cronici. Confrontando gli utilizzatori cronici di FANS rispetto ai non-cronici, l'età media era di 65,3 anni vs 66,1 anni ( $P = 0,02$ ), le donne erano 66,9% vs 51,5% ( $P = 0,0001$ ), i diabetici 33,1% vs 28,2% ( $P = 0,0014$ ) e la storia di malattia arteriosa periferica era presente nel 26,5% vs l'11,4% ( $P = 0,001$ ), rispettivamente. Gli utilizzatori cronici di FANS inoltre erano meno propensi ad assumere aspirina ed ipolipemizzanti.

L'*endpoint* primario si è presentato con un tasso di 4,4 eventi per 100 pazienti-anno per gli utilizzatori cronici di FANS vs 3,7 eventi per 100 pazienti non-cronici (HR aggiustato 1,47; 95% CI 1,19-1,82;  $p = 0,0003$ ).

Rispetto agli utenti che non hanno mai utilizzato questi farmaci, gli utenti cronici di FANS erano associati ad un danno (HR aggiustato 1,29; 95% CI, 1,05-1,60;  $p = 0,018$ ), mentre non lo erano gli utilizzatori saltuari (HR aggiustato 0,73; 95% CI 0,66-0,80;  $p = .0001$ ).

La pressione sanguigna ha modificato il rapporto tra esposizione cronica di FANS e gli esiti avversi ( $P$  per interazione < 0,0001).

Per gli utilizzatori cronici di FANS il rischio di *endpoint* primario era in marcato aumento relativamente alla pressione arteriosa sistolica media > 150 mmHg (anche se con ampi intervalli di confidenza) rispetto ai pazienti con una pressione sistolica media di 130 -140 mmHg.

Tra i pazienti ipertesi con malattia coronarica cronica l'uso cronico di FANS su una media di 2,7 anni è stato associato ad un aumento del 47% nella prima occorrenza di morte, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale.

Ciò era dovuto ad un aumento del 90% di tutte le cause di mortalità, un aumento del 126% della mortalità cardiovascolare e un aumento del 66% del totale degli infarti al miocardio. Non è stata rilevata una differenza significativa nel totale degli ictus.

Dato che non è stato possibile ottenere delle informazioni sul tipo di FANS o dose, i nostri risultati dovrebbero essere considerati come un effetto di classe. Non è stato rilevato se un particolare agente era responsabile per l'eccesso di rischio.

Durante lo studio non sono state rilevate differenze su gravi eventi di sanguinamento gastrointestinale cronico in seguito all'uso di FANS, come si sarebbe potuto aspettare. I consumatori cronici di FANS probabilmente hanno iniziato ad assumerli prima dell'arruolamento nel momento in cui gravi episodi di sanguinamento si sarebbero verificati. È anche possibile che, dato che l'emorragia non era un obiettivo primario di questo studio, alcuni eventi potrebbero essere stati persi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Abbott Laboratoires e dall'*University of Florida Opportunity Fund*.

**Parole chiave:** FANS, ipertensione, malattia coronarica arteriosa

**Riferimento bibliografico:** Bavry AA et al. Harmful Effects of NSAIDs among Patients with Hypertension and Coronary Artery Disease. Am J Med. 2011;124: 614-20.

### **Effetti del risedronato e di basse dosi transdermiche di testosterone sulla densità minerale ossea in donne con anoressia nervosa: studio randomizzato, placebo-controllo**

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

L'anoressia nervosa è un disturbo psichiatrico caratterizzato da digiuno cronico serie complicate mediche inclusa una grave perdita di tessuto osseo in quasi il 50% delle donne adulte affette da questa patologia. La perdita del tessuto osseo si verifica preferenzialmente a livello della colonna vertebrale ed è dovuta sia ad un incremento del riassorbimento osseo che ad un decremento nella sua formazione. La terapia con estrogeni/progestinici è risultata inefficace nel prevenire o revertire la perdita del tessuto osseo nelle donne con anoressia nervosa. I bifosfonati orali hanno dimostrato una buona efficacia nel prevenire il riassorbimento osseo, determinando un significativo incremento della densità minerale ossea (BMD) e una riduzione del rischio di fratture in donne in post-menopausa o che hanno praticato terapia con glucocorticoidi.

I recettori per gli androgeni sono espressi negli osteoclasti; studi condotti su donne in post-menopausa e con ipopituitarismo hanno dimostrato che basse dosi di androgeni determinano un incremento della BMD.

Obiettivo del presente studio è stato quello di determinare se la terapia con risedronato da solo o in combinazione con basse dosi transdermiche di testosterone possa determinare un incremento della BMD in donne affette da anoressia nervosa.

Lo studio è un *trial* randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato.

Tutti le potenziali partecipanti allo studio erano pazienti ambulatoriali che soddisfacevano tutti i criteri DMS IV psichiatrici e correlati al peso per la diagnosi di anoressia nervosa e che avevano uno Z-score\* < 1.0 in almeno un sito scheletrico. I criteri di esclusione sono stati: alanina amino transferasi (ALT) o creatinina elevati di 3 volte rispetto al limite superiore della norma, condizioni concomitanti o uso di farmaci che abbiano nota influenza sul metabolismo osseo (diversi dai contraccettivi orali), potassio inferiore a 3 mEq/l, sostanze d'abuso, storia di ulcere esofagee o difficoltà nella deglutizione, gravidanza o allattamento. È stata effettuata una valutazione al basale con anamnesi ed esame fisico in cui è stato misurato il peso, calcolati il BMI (*Body Mass Index*) e la percentuale del peso ideale; per ogni paziente è stato, inoltre, valutato il livello di attività attraverso il *Modifiable Activity Questionnaire* che valuta le ore spese in riposo o in attività lavorative nell'ultimo anno. Gli esami ematochimici eseguiti sono stati: dosaggio del testosterone totale e libero, ALT, AST (aspartato amino transferasi), P1NP (*N-terminal propeptide of type 1 procollagen*) e CTX (*type 1 collagen C-telopeptide*). Sono

state eseguite una DXA (*dual Energy x-ray absorpiometry*) alla colonna vertebrale, all'anca e al radio e un'analisi bioimpedenziometrica per la misurazione della composizione corporea. È stata infine effettuata una valutazione dell'irsutismo utilizzando il *Lorenzo hirsutism scoring system*\*\*.

Le pazienti randomizzate sono state 77 suddivise in 4 bracci di trattamento: 1) risedronato 35 mg a settimana più cerotto placebo, 2) testosterone 150 µg al giorno transdermico più placebo, 3) risedronato 35 mg a settimana più testosterone 150 µg al giorno transdermico (terapia combinata), 4) doppio placebo. Tutte le donne in studio hanno, inoltre, ricevuto un trattamento multivitaminico standard con 400 IU di vitamina D al giorno. Le visite di *follow-up* sono state eseguite a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dall'inizio del trattamento e ogni mese è stato eseguito un test di gravidanza su urine. La durata del trattamento è stata di 12 mesi.

Il trattamento con risedronato ha determinato un incremento della BMD della colonna vertebrale postero-anteriore (PA) del 3,2% (95% CI=1,8-4,6%) rispetto al placebo ( $p<0,0001$ ), della colonna vertebrale laterale del 3,8% (95% CI=1,9-5,6%) rispetto al placebo ( $p=0,0002$ ), e dell'anca di 1,9% (95% CI=0,4-3,4%) rispetto al placebo ( $p=0,013$ ). Il risedronato non ha mostrato effetti sul BMD del radio; ha determinato la riduzione del CTX del 41% (95% CI=17-65%;  $p=0,002$ ) e del P1NP del 33% (95% CI=19-46%; ( $p<0,001$ ) rispetto al placebo. Il trattamento con testosterone ha determinato un incremento del livello di testosterone libero rispetto al placebo ( $p<0,05$ ) e non ha mostrato effetti significativi sulla BMD in nessuno dei siti esaminati. Non c'è stata nessuna differenza significativa nella risposta della BMD al risedronato tra le pazienti che hanno ricevuto il testosterone transdermico rispetto al cerotto placebo; il testosterone non ha mostrato effetti su CTX e P1NP. Il testosterone ha incrementato la massa magra dell'1,9% (95% CI=0,2-3,6%) rispetto al placebo ( $p=0,037$ ) ma non ha determinato effetti significativi sull'acqua corporea totale o sulla massa grassa. In ciascun gruppo di trattamento non si è evidenziato un significativo cambiamento del peso corporeo ( $p=0,05$ ). Nelle donne con sottotipo bulimico di anoressia nervosa non è stata evidenziata una soppressione del CTX da risedronato statisticamente significativa ( $p=0,039$ ). L'uso di contraccettivi orali ha determinato una minore risposta al risedronato del BMD della colonna vertebrale laterale ( $p=0,030$ ). Un più alto pretrattamento del riassorbimento osseo, misurato tramite dosaggio CTX, ha determinato una maggiore risposta della BMD al risedronato a livello della colonna vertebrale PA ( $p=0,014$ ) e laterale ( $p=0,001$ ), e dell'anca ( $p=0,047$ ). Un cambiamento in CTX verificatosi oltre i 12 mesi di trattamento è stato inversamente associato con i cambiamenti nella BMD della colonna vertebrale PA solo nel gruppo del trattamento con risedronato ( $r=-0,58$ ;  $p=0,037$ ). Nel gruppo di pazienti trattate con testosterone e in quello doppio placebo, l'incremento del testosterone totale ( $r=0,61$ ;  $p=0,007$ ) e di quello libero ( $r=0,46$ ;  $p=0,012$ ) sono stati associati ad un incremento della massa magra. L'incremento del testosterone libero è stato associato ad un incremento dei livelli di P1NP a un mese ( $r=0,42$ ;  $p=0,021$ ) e a 3 mesi ( $r=0,41$ ;  $p=0,027$ ) ma non ai mesi 6, 9 e 12. L'incremento del testosterone totale a 3 mesi è stato associato ad un incremento dei livelli di P1NP ( $r=0,42$ ;  $p=0,020$ ). Cambiamenti nel testosterone totale ( $r=0,45$ ;  $p=0,017$ ) e in quello libero ( $r=0,49$ ;  $p=0,009$ ) nei 12 mesi sono stati associati ad un incremento della densità ossea dell'anca. Non ci sono stati significativi cambiamenti dei livelli di testosterone e della BMD in ciascuno dei siti esaminati. La valutazione dell'irsutismo non ha evidenziato differenze tra le pazienti trattate con testosterone in confronto a quelle non trattate. Gli effetti collaterali, comparando le donne che hanno ricevuto il cerotto di testosterone o di placebo, sono stati: lieve irritazione nella zona di applicazione del cerotto (testosterone n=20; placebo n=15), lieve incremento di pelle grassa o acne (testosterone n=21; placebo n=25) e lieve incremento nella peluria corporea (testosterone n=13; placebo n=6). Un numero simile di donne che hanno ricevuto risedronato o placebo compresse hanno presentato mialgia (risedronato n=4; placebo n=3); un numero maggiore di donne trattate con placebo rispetto al risedronato ha presentato sintomi da reflusso (risedronato n=4; placebo n=11;  $p=0,02$ ).

In conclusione, è stato dimostrato un effetto positivo del trattamento per 1 anno con risedronato sulla BMD in donne con anoressia nervosa, con pochi effetti collaterali e di lieve entità. Basse dosi di testosterone hanno determinato un incremento della massa magra ed hanno stimolato la formazione ossea ma non hanno incrementato la BMD durante lo studio. Non è noto se una maggiore durata del trattamento o dosi più elevate avrebbero potuto

determinare un incremento della BMD. La somministrazione di risedronato per 1 anno determina un aumento della BMD della colonna vertebrale che risulta essere il primo sito di perdita ossea in donne con anoressia nervosa. Basse dosi di testosterone transdermico non modificano la BMD ma determinano un aumento della massa magra.

**Parole chiave:** risedronato, anoressia nervosa, studio randomizzato placebo-controllato.

**Conflitti di interesse:** nessuno dichiarato.

**Riferimenti bibliografici:**

Miller K.K . et al., . [Effects of risedronate and low-dose transdermal testosterone on bone mineral density in women with anorexia nervosa: a randomized, placebo-controlled study.](#) J Clin Endocrinol Metab. 2011 ;96: 2081-8.

*In Italia il risedronato è autorizzato al dosaggio di 35 mg per (classe C, ricetta RR): trattamento dell'osteoporosi post-menopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca. Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture*

\* Z score: è usato per classificare i tipi di osteoporosi attraverso la misurazione della densità minerale ossea. È un valore che indica lo scostamento rispetto al valore medio di soggetti sani di pari età e sesso. Z score > - 1 normale, Z score fra - 1 e - 2.5 osteopenia, Z score < - 2.5 osteoporosi, Z score < - 2.5 e fratture patologiche osteoporosi grave.

\*\* Lorenzo hirsutism scoring system: score di misurazione della densità e della distribuzione dei peli a livello del labbro superiore, del mento, delle cosce, dell'addome e degli avambracci; la crescita dei peli in ciascuna localizzazione ha un punteggio di 0-4 per un totale di 0-24.

---

**- Dispositivi medici in evidenza -**

---

**Validazione dei dispositivi per la misurazione a domicilio della pressione Omron HEM-1020 e Omron i-Q132 (HEM-1010-E) secondo il protocollo internazionale della Società Europea d'Ipertensione**

A cura del Dott. Dario Botti

Recentemente la misura della pressione arteriosa effettuata a casa è risultata più significativa della stessa effettuata dal clinico sia nella scoperta che nel follow-up dell'ipertensione: il controllo a domicilio (*Home Blood Pressure Misurement*) viene riportato in molte linee-guida e per questo motivo molti dispositivi medici sono stati immessi sul mercato. Per misurare accuratamente la pressione arteriosa il bracciale deve essere posizionato correttamente e la postura del paziente durante la misurazione è un parametro molto importante. Quindi i misuratori di pressione sono stati dotati di un meccanismo automatico di gonfiaggio del bracciale e di un *display* che indica la posizione corretta dello stesso.

In questo studio due dispositivi, Omron HEM-1020 (Omron Healthcare Company, Kyoto, Giappone) e Omron i-Q132 (Omron Healthcare Europe, Hoofddorp, Olanda), sono stati validati secondo il protocollo internazionale della Società Europea d'Ipertensione (ESH).

Il dispositivo Omron HEM-1020 è un oscillografo elettronico per la misura della pressione arteriosa: il bracciale si gonfia automaticamente una volta posizionato al braccio; l'angolo del manico è variabile e può essere calcolato dal dispositivo, che indica sul *display* se la postura è corretta. Lo strumento misura la pressione mentre il bracciale si gonfia, analizzando l'onda sfigmica utilizzando l'algoritmo per determinare la pressione diastolica e sistolica. Una volta determinata la sistolica, il dispositivo automaticamente si sgonfia per terminare la misurazione. Lo sgonfiaggio avviene automaticamente grazie ad una pompa elettrica. Lo strumento misura la pressione con un range da 0 a 299 mmHg e 40-180 battiti/minuto. Il peso del dispositivo è

di circa 1600 grammi. Il bracciale può misurare pressioni arteriose in pazienti con un braccio avente circonferenza di 17-32 cm. L'unità calcola e mostra le medie settimanali delle misurazioni effettuate mattina e sera nelle otto settimane precedenti.

Il secondo dispositivo testato è Omron i-Q132 (HEM-1010-E). Rispetto al precedente registra il livello di gonfiaggio ottimale per il paziente.

Il team di valutazione era formato da tre osservatori con esperienza nella misurazione della pressione arteriosa. Due misurazioni su tre sono state effettuate da due osservatori diversi con uno sfigmomanometro standard a mercurio; il terzo aveva il compito di controllare se la procedura effettuata dagli altri due era svolta in maniera corretta. I due osservatori che effettuavano la misurazione non venivano a conoscenza del valore registrato dall'altro.

In accordo con le linee-guida del Protocollo Internazionale dell'ESH stati devono essere reclutati 15 partecipanti per fase 1 dello studio (categorizzazione della pressione sistolica) e 33 per la fase 2 (categorizzazione della pressione diastolica): i pazienti dovevano essere di almeno 30 anni e tutti avevano un ritmo sinusale regolare.

I partecipanti venivano fatti sedere in una stanza con aria condizionata per almeno 5 minuti; il punto di misurazione era 8 centimetri sopra la piega del braccio sinistro. Sono state effettuate nove misurazioni per ogni strumento.

Nello studio effettuato sul primo strumento, sono stati coinvolti, tra dicembre 2008 ed agosto 2010, 44 partecipanti (23 uomini e 21 donne, età media  $60 \pm 13,9$  anni). La circonferenza media del braccio è stata  $26,8 \pm 2,52$  cm, la pressione arteriosa media al basale è stata  $140 \pm 22$  mmHg/ $88 \pm 17$  mmHg. Le differenze media delle pressioni misurate fra lo sfigmomanometro di controllo e il dispositivo Omron HEM-1020 sono state di  $1,9 \pm 4,7$  mmHg per la sistolica e  $1,5 \pm 5,2$  per la diastolica.

Nello studio effettuato con il secondo strumento, Omron i-Q132 (HEM-1010-E), sono stati arruolati, tra giugno 2008 ed agosto 2010, 41 partecipanti (24 uomini e 17 donne, età media  $66 \pm 11,8$  anni). La circonferenza media del braccio è stata  $25,9 \pm 2,55$  cm, la pressione arteriosa media al basale è stata  $140 \pm 25$  mmHg/ $87 \pm 17$  mmHg. La differenza media delle pressioni misurate tra il dispositivo in studio e lo sfigmomanometro sono stati  $2,1 \pm 4,9$  mmHg per la sistolica e  $0,2 \pm 5,5$  mmHg per la diastolica.

Questo studio aveva il compito di validare i due dispositivi secondo il Protocollo dell'ESH, dato che questi strumenti che possono essere molto utili nella gestione del paziente iperteso a domicilio. I risultati dimostrano che entrambi i dispositivi soddisfano i criteri di validazione posti dal Protocollo Internazionale della ESH: la differenza tra delle pressioni misurate tra il dispositivo in studio e lo sfigmomanometro era nell'intervallo  $\pm 3$  mmHg.

Le caratteristiche più innovative di questi strumenti sono i sistemi automatici di posizionamento del bracciale e di guida alla postura corretta: nonostante questo, sfortunatamente, non è sempre possibile sapere se un paziente usa appropriatamente il dispositivo a casa ed è per questo che i clinici dovrebbero essere ben sicuri prima di prescrivere un apparecchio di tal genere. Motivi di misurazione della pressione arteriosa erronea sono infatti molto frequenti: avvolgimento sbagliato del bracciale, che può essere corretto dai due dispositivi presentati nell'articolo, postura non corretta del paziente, gambe accavallate, difficile gestione nella misurazione negli obesi.

Tra i limiti di questo studio la scelta dei partecipanti: sarebbe auspicabile un allargamento della popolazione testata, includendo anche donne in gravidanza e anziani.

**Conflitto di interesse:** I misuratori di pressione sono stati forniti dalle rispettive case produttrici.

**Parole chiave:** sfigmomanometro, pressione arteriosa, dispositivi medici

**Riferimento bibliografico**

Takahashi H et al. Validation of home blood pressure-monitoring devices, Omron HEM-1020 and Omron i-Q132 (HEM-1010-E), according to the European Society of Hypertension International Protocol. *Blood Press Monit.* 2011;16:203-7.

**Confronto tra un nuovo *bolus-patch* rispetto all'iniezione penna/siringa per la somministrazione di insulina al momento del pasto in adulti con diabete: uno studio multicentrico randomizzato crossover**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

I problemi d'uso dell'insulina, che ne limitano l'adozione e l'aderenza, includono la difficoltà di somministrazione e di dosaggio multiplo, la relativa complessità dei dispositivi per la somministrazione, la disponibilità dei dispositivi e dell'insulina, la discrezionalità nella somministrazione, la paura dell'iniezione e i costi.

Lo studio, multicentrico, randomizzato, in aperto, *crossover*, è uno studio di fattibilità volto a confrontare efficacia, soddisfazione e qualità della vita in pazienti con diabete di tipo 1 o 2 tra un nuovo *bolus-patch* di insulina (Finesse™, Calibra Medical, Inc., Redwood City, CA)\* e le tradizionali penne/siringhe.

Sono stati arruolati adulti (*range* 18-75 anni di età, n=38) con diabete di tipo 1 (n=26) o 2 (n=12) in trattamento con un regime di insulina basale stabile più insulina in bolo, valori di HbA1c tra 7,0-9,5%, terapia orale stabile per 3 mesi, e BMI≤32 kg/m<sup>2</sup>. Tra i criteri di esclusione: malattia cardiaca instabile; funzionalità epatica o renale compromessa; evidenza di gastropatia; uso corrente di insulina NPH o regular o di pramlintide o di exenatide; infusione sottocutanea continua di insulina nei 3 mesi precedenti lo studio; uno o più episodi di ipoglicemia grave nei 6 mesi precedenti. Dopo un periodo di *run-in* della durata di 1 settimana i pazienti sono stati randomizzati a *bolus-patch* (un cerotto della dimensione di 65x35x8 mm, applicato per 3 giorni), che permette una somministrazione manuale (tramite un pulsante) sottocutanea di insulina in bolo (200 U in 1-2 incrementi) attraverso una cannula morbida, o penne/siringhe di insulina (Humalog® 100 U o NovoLog® 100 U) per 6 settimane, quindi i gruppi sono stati incrociati per un ulteriore periodo di 6 settimane (*follow-up* complessivo dello studio di 12 settimane; n=19 pazienti per gruppo). L'*endpoint* primario è stato l'equivalenza in termini di efficacia (misurata come glicemia media giornaliera su una scala di sette punti), sicurezza (compresi gli episodi di ipoglicemia grave, gli eventi avversi totali e quelli dovuti al dispositivo), di soddisfazione (valutata attraverso l'*Insulin Delivery System Rating Questionnaire*) e di qualità della vita (utilizzando il *Diabetes Specific QOL Scale*) tra i due dispositivi. Tra gli *endpoint* secondari è stata valutata la superiorità del dispositivo *bolus-patch*.

La glicemia media giornaliera con *bolus-patch* è risultata equivalente a quella con penne/siringhe (rispettivamente 8,61±0,28 vs 9,02±0,26 mmol/l; p=0,098), tuttavia la deviazione standard delle misurazioni della glicemia è risultata più bassa con il *bolus-patch* (3,18±0,18 vs 3,63±0,17 mmol/l; p=0,004), così come il coefficiente di variazione (37,2±1,7 vs 40,3±1,7%; p=0,046). I livelli di HbA1c, 1,5-glucitol anidro, fruttosamina e l'uso di insulina è stato simile tra i due gruppi. Non si sono verificati episodi di ipoglicemia grave o reazioni avverse gravi, e tra i due dispositivi gli eventi avversi sono risultati comparabili (8 casi con *bolus-patch* e 9 con penne/siringhe). Sono stati ottenuti punteggi migliori sulle sottoscale a sei o sette punti del *Diabetes Specific QOL Scale* e sulle sottoscale a cinque o sei punti dell'*Insulin Delivery System Rating Questionnaire* quando i soggetti venivano trattati con *bolus-patch*. Al termine dello studio il 76% dei pazienti avrebbe scelto di passare al *bolus-patch* (p=0,001).

Gli autori evidenziano tra i limiti dello studio la mancanza di dati sull'apporto di carboidrati con il pasto che avrebbe permesso di valutare l'appropriatezza del dosaggio di insulina; il limitato numero di giorni in cui è stato utilizzato un diario non ha mostrato differenze d'uso dell'insulina tra i due dispositivi; la durata limitata dello studio preclude commenti sugli *outcome* a lungo termine.

Concludono gli autori, che durante l'uso del *bolus-patch* i pazienti avevano simile glicemia media giornaliera, una minore variabilità glicemica e una migliore qualità della vita rispetto all'uso di penne/siringhe. Inoltre, il profilo di sicurezza tra i due dispositivi è risultato simile. Questi risultati suggeriscono che il *bolus-patch* possa costituire una valida alternativa ai dispositivi iniettivi attualmente in uso. Inoltre, in un periodo di 3 giorni il richiede una sola penetrazione cutanea rispetto alle 9 richieste dalle penne/siringhe.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di aver effettuato consulenze per la Calibra Medica, Inc. ed uno di loro di essere dipendente della stessa ditta.

**Parole chiave:** *bolus-patch*, penne/siringhe, insulina rapida

**Riferimento bibliografico:**

Bohannon N et al., Comparison of a novel insulin bolus-patch with pen/syringe injection to deliver mealtime insulin for efficacy, preference and quality of life in adults with diabetes: a randomized, crossover, multi center study. Diabetes Technol Ther.2011 [Epub ahead of print]. PMID: 21732797

(\*) *Finesse™*, progettato per la somministrazione di insulina o di pramlintide, ha ricevuto nel 2010 l'approvazione da parte dell'FDA per la somministrazione di insulina rapida Novo Nordisk's Novolog®

---

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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Coordinatore area farmaci 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:  
Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino)  
Dott. Dario Botti (Università di Milano)  
Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona)  
Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino)  
Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa)  
Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)  
Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia)  
Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli)  
Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)  
Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)

Supervisione Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze)  
Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcece@comm2000.it](mailto:sifcece@comm2000.it).

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazione delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto: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](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

**RICEZIONE NEWSLETTER**

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