



## Newsletter numero 91 del 01.12.2011

**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

- Trattamento dei pazienti affetti da disturbo bipolare a rischio di suicidio: uno studio clinico randomizzato di confronto tra litio e valproato nella prevenzione del comportamento suicidario
- Farmaci per il trattamento dell'ADHD (sindrome da deficit di attenzione-iperattività) ed eventi cardiovascolari gravi in bambini e giovani adulti
- Effetto a lungo termine dell'aspirina sul rischio di cancro nei portatori di forme ereditarie di cancro coloretale ereditario: un'analisi dallo studio controllato e randomizzato CAPP2
- Efficacia e sicurezza di infliximab vs metotressato nei pazienti affetti da psoriasi a placche di grado moderato-severo: risultati di uno studio randomizzato in aperto, con controllo attivo (RESTORE 1)
- Il dronedarone in pazienti ad alto rischio con fibrillazione atriale permanente (Permanent Atrial fibrillation outcome Study; PALLAS)
- Il raloxifene come trattamento aggiuntivo in donne affette da schizofrenia in postmenopausa: trial in doppio cieco, randomizzato e controllato vs placebo
- Gli effetti della codeina sull'andamento della gravidanza: i risultati di un ampio studio di coorte basato sulla popolazione
- Trattamento con insulina detemir o insulina NPH in bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con diabete mellito di tipo 1

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

- Acquisizione di nuovi Dispositivi Medici dopo l'istituzione della Commissione MEOC (*Medical Economic Outcome Committee*) nella Sanità Statunitense
- Determinazione dei prezzi di vendita dei dispositivi medici con copertura incerta - un approccio modellistico

**Trattamento dei pazienti affetti da disturbo bipolare a rischio di suicidio: uno studio clinico randomizzato di confronto tra litio e valproato nella prevenzione del comportamento suicidario**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il disturbo bipolare è associato ad un alto rischio di suicidio rispetto ad altri disturbi psichiatrici maggiori. Studi osservazionali suggeriscono che il litio, uno stabilizzante dell'umore ben studiato e ampiamente utilizzato, ha effetti protettivi nei confronti del comportamento suicidario. Tuttavia, pochi studi clinici randomizzati e in doppio cieco hanno valutato, esclusivamente in soggetti con disturbo bipolare, gli effetti degli stabilizzanti dell'umore sul comportamento suicidario e quelli esistenti hanno escluso volontariamente i soggetti con tale comportamento. La scarsità di questi studi riflette un grande problema etico, nonché logistico, ossia quello di condurre studi clinici randomizzati al fine di valutare se un farmaco possa prevenire il suicidio o il tentato suicidio. La valutazione etica esclude la possibilità di assegnare pazienti ad alto rischio, nell'ambito di uno studio clinico, al gruppo placebo, mentre la valutazione logistica, la possibilità di studiare eventi a bassa frequenza, che generalmente richiedono campioni ampi e anni di *follow-up*.

In questo studio viene valutata la superiorità del litio rispetto al valproato nel prevenire eventi suicidi in pazienti con disturbo bipolare, caratterizzato da episodio depressivo maggiore o misto e con un precedente episodio di tentato suicidio.

Lo studio clinico, randomizzato, in doppio cieco, è stato condotto tra il 2000 e il 2007 negli Stati Uniti, su pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni con diagnosi di disturbo bipolare (disturbo bipolare I o disturbo bipolare II o disturbo bipolare non diversamente specificato) sulla base del *Structured Clinical Interview* del DSM-IV, caratterizzato da episodio depressivo maggiore o misto e con almeno un precedente episodio di tentato suicidio. I criteri di esclusione sono stati: incapacità nel fornire il consenso informato, gravidanza e allattamento, problemi medici in atto (incluse le disintossicazioni per abuso di sostanze), controindicazioni all'uso di litio o valproato, mancata responsività ai dosaggi adeguati sia di litio che di valproato nei precedenti 2 anni, controindicazioni all'uso aggiuntivo di antidepressivi (paroxetina, bupropione o venlafaxina), se in uno stato depressivo, o all'uso aggiuntivo di antipsicotici (olanzapina, perfenazina o aloperidolo), se in uno stato misto o psicotico depressivo.

L'intervallo di concentrazioni entro le quali potevano variare i livelli ematici, regolarmente monitorati, di ciascun farmaco in confronto è stato: 0,6-1,0 mEq/dl per il litio e 45-125 µg/ml per il valproato.

All'atto della randomizzazione è stato assegnato a ciascun gruppo, mediante l'uso di uno specifico algoritmo, anche un farmaco aggiuntivo, in modo che ciascun gruppo fosse in doppio cieco per il farmaco di confronto e in aperto per il farmaco aggiuntivo. I pazienti con disturbo bipolare depressivo sono stati, quindi, randomizzati a ricevere litio più paroxetina (fino a 60 mg/die, se necessario) o valproato più paroxetina, come raccomandato dalle linee guida. I pazienti con disturbo bipolare psicotico depressivo sono stati randomizzati a ricevere litio più paroxetina (o bupropione o venlafaxina) e olanzapina (fino a 25 mg/die, se necessario) o valproato più paroxetina (o bupropione o venlafaxina) e olanzapina. I pazienti intolleranti o non responsivi all'olanzapina sono stati trattati con un antipsicotico di seconda e terza linea, rispettivamente perfenazina (fino a 64 mg/die) e aloperidolo (fino a 20 mg/die).

Lo studio è stato diviso in 3 fasi: stabilizzazione acuta, continuazione e mantenimento. Durante la fase di stabilizzazione acuta, i pazienti sono stati trattati con i regimi sopra descritti finché non è stato raggiunto uno score <7 della *Hamilton Depression Rating Scale* e uno score per lo stato maniaco <10 secondo la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, SADS-C*. Raggiunta la stabilizzazione, i pazienti entravano nella fase di continuazione con lo stesso regime terapeutico per altri 6 mesi. Dopo 6 mesi, aveva inizio la fase di mantenimento in cui si riducevano progressivamente le dosi del farmaco aggiuntivo, fino ad arrivare, se il paziente era eutimico, all'assunzione del solo stabilizzante dell'umore di confronto. Durante la fase acuta, i pazienti sono stati valutati alla prima, seconda e terza settimana e poi al secondo, terzo e sesto mese dall'inizio del trattamento; durante la fase di continuazione, al secondo, terzo e sesto mese e durante la fase di mantenimento ogni 3 mesi (6 visite in più di 18 mesi). Il

periodo totale di studio per ciascun paziente è stato di 2,5 anni. La valutazione è stata effettuata anche in occasione degli eventi di suicidio e le ospedalizzazioni.

La randomizzazione dei pazienti è stata ottenuta stratificando in base alla data dell'episodio più recente di tentato suicidio (< o > 1 anno) e al sottotipo clinico del disturbo bipolare. Inoltre, poiché le compresse di litio e valproato erano differenti per forma e/o aspetto, lo studio è stato condotto con modalità *double dummy*, secondo la quale i pazienti di entrambi i gruppi assumevano contemporaneamente lo stesso numero di compresse del farmaco attivo (litio o valproato) e del placebo, queste ultime identiche per aspetto all'altro trattamento (valproato o litio), per garantire la doppia cecità dello studio.

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare il tempo trascorso fino al compimento del suicidio (definito come morte auto-inflitta), il tempo trascorso fino al tentato suicidio (definito come comportamento potenzialmente auto-lesivo) e il tempo per l'insorgenza di un evento suicidario (definito come o un tentato suicidio o un episodio di ideazione suicidaria premeditato che ha richiesto una modifica del trattamento, come l'aggiunta di un farmaco di soccorso o l'ospedalizzazione). I risultati sono stati ottenuti mediante analisi *intention to treat*, usando un test non parametrico (log-rank test).

Su 646 soggetti valutati, 98 sono risultati eleggibili per lo studio. I partecipanti persi al *follow-up* non differivano per età, sesso o sottotipo clinico rispetto a quelli che hanno portato a termine lo studio, ad eccezione del fatto che i primi avevano avuto un maggior numero di pregresse ospedalizzazioni o storie di abuso durante l'infanzia. I pazienti con episodio depressivo maggiore erano 83 e con stato misto 15. Il punteggio medio della Scala di Hamilton era 34. Durante lo studio, non si sono verificate morti per suicidio. Sono stati registrati 18 episodi di tentato suicidio da parte di 14 donne, 6 appartenenti al gruppo trattato con litio e 8 al gruppo trattato con valproato. Si sono, inoltre, verificati 45 eventi suicidari da parte di 35 soggetti, 16 del gruppo litio e 19 del gruppo valproato, senza alcuna differenza tra i sessi.

Dall'analisi in base all'*intention to treat* non è emersa alcuna differenza tra i gruppi a confronto in termini di evento suicidario o tentato suicidio. Il tempo medio che ha portato all'evento suicidario, all'abbandono dallo studio e alla fine del trattamento è stato 138 giorni per il gruppo con valproato e 114 giorni per il gruppo con litio. Il tempo medio per il tentato suicidio, l'abbandono dallo studio e la fine del trattamento è stato 480 giorni per il gruppo con valproato e 507 giorni per il gruppo con litio. Non vi sono state, inoltre, differenze in termini di remissione dell'episodio acuto o di ospedalizzazione (per qualsiasi causa).

Oltre ai 45 eventi suicidari, si sono verificati altri eventi avversi, quali 2 gravidanze, 1 *rash* cutaneo, 1 tremore alle mani e 1 ferita da arma da fuoco (non auto inflitta).

I risultati ottenuti in questo studio clinico randomizzato e controllato non hanno dimostrato alcuna differenza in termini di tentato suicidio o evento suicidario tra i pazienti trattati con litio rispetto ai pazienti trattati con valproato.

Come discusso dagli autori, la mancanza di differenza tra i due gruppi potrebbe essere dovuta alla modesta dimensione del campione in studio. Infatti, in base ad una stima iniziale della potenza dello studio, il numero di soggetti da reclutare doveva essere 232, ma tale numero non è stato raggiunto. Il calcolo successivo ha poi rivelato che con una dimensione del campione così modesta era possibile valutare solamente un rischio relativo  $\geq 5$ . Inoltre, la percentuale di episodi di tentato suicidio doveva essere molto più bassa rispetto a quanto osservato. Infatti, la prevalenza degli episodi di tentato suicidio è stata del 13,4%/anno, senza alcuna differenza tra i due gruppi. E' stata, invece, stimata nella meta-analisi di Baldessarini et al., (*Bipolar Disord.* 2006;8:625-639) una prevalenza del 0,435%/anno per i pazienti che assumevano litio rispetto al 2,63%/anno per i pazienti che non lo assumevano. Tale differenza sembra essere dovuta al particolare campione di pazienti, che risulta ad alto rischio, piuttosto che ad una mancanza di efficacia dei trattamenti. Inoltre, il numero di pazienti persi al *follow-up* è stato maggiore di quanto atteso (50%) in confronto al 40% inizialmente calcolato. Infine, lo studio non è multicentrico, anche se studi monocentrici hanno spesso il vantaggio di una minore variabilità dei parametri in studio. Come sottolineato nell'editoriale di accompagnamento, sebbene la scarsa potenza dello studio non ci permette di trarre delle conclusioni definitive, questi risultati non modificano l'approccio terapeutico al disturbo bipolare basato sulle evidenze scientifiche. Altri importanti fattori portano a favorire il litio nel trattamento a lungo termine del disturbo bipolare. Le linee guida dell'APA e quelle

internazionali continuano a sottolineare l'importanza del litio come farmaco di prima linea, sulla base delle evidenze raccolte da più di 40 anni in merito sia ai suoi benefici che ai suoi rischi. L'evidenza, anche se indiretta, che il litio possa avere proprietà aggiuntive antisuicidarie potrebbe solamente avvalorare la scelta per questo farmaco nel trattamento del disturbo bipolare. Pertanto, anche se i risultati dello studio descritto non confermano questo effetto protettivo riguardo al comportamento suicidario del litio rispetto al valproato, non è confutato il suo razionale d'uso.

**Parole chiave:** litio, disturbo bipolare associato a comportamento suicida, RCT.

**Conflitti d'interesse:** Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

#### Riferimento bibliografico

Oquendo MA, et al. Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *Am J Psychiatry*. 2011;168(10):1050-6.

Perlis RH. Hard outcomes: clinical trials to reduce suicide. *Am J Psychiatry*. 2011;168(10):1009-11.

### Farmaci per il trattamento dell'ADHD (sindrome da deficit di attenzione-iperattività) ed eventi cardiovascolari gravi in bambini e giovani adulti

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

I farmaci impiegati nel trattamento dell'ADHD sono prescritti negli Stati Uniti a oltre 2,7 milioni di bambini ogni anno e sono sempre stati considerati relativamente sicuri; tuttavia *case report* provenienti da Canada e Stati Uniti hanno segnalato casi di morte improvvisa, infarto miocardico e ictus associati al loro uso, quindi sollevando preoccupazione sulla loro sicurezza. Anche se le segnalazioni di eventi avversi sono una fonte importante per l'identificazione della sicurezza dei farmaci, non sono però in grado di quantificarne il rischio.

Questo studio di coorte retrospettivo valuta il rischio di gravi eventi cardiovascolari nei bambini e nei giovani adulti trattati con farmaci per la terapia dell'ADHD. Lo studio è stato condotto in parallelo ad uno studio sul consumo di tali farmaci e gravi eventi cardiovascolari negli adulti di età compresa tra 25 e 64 anni.

Lo studio è stato condotto negli Stati Uniti ed i dati sono stati ottenuti da 4 ampi piani sanitari relativi ad aree geograficamente e demograficamente diverse (Tennessee Medicaid, Washington State Medicaid, Kaiser Permanente California e OptumInsight Epidemiology – piano di assicurazione sanitaria privata), che ogni anno coprono un totale di 22,4 milioni di pazienti; questi dati sono stati integrati con i certificati di morte e il *National Death Index*. I dati dei piani sanitari includevano le registrazioni di iscrizione, di checkup ambulatoriali e ospedalieri e i registri delle prescrizioni dei farmaci (tra cui dati di dispensazione, nome del farmaco, dose, quantità e durata della terapia), che hanno dimostrato di essere buoni indicatori dell'utilizzo di farmaci. La data di inizio dello studio, diversa a seconda del sito informatico di riferimento, va dal 1986 al 2002; il *follow-up* si è invece concluso per tutti alla fine del 2005.

I criteri di inclusione sono stati: utilizzo di un farmaco per la terapia dell'ADHD (metilfenidato, dexametilfenidato\*, destroanfetamina\*, sali di amfetamina\*, atomoxetina o pemolina\*) durante il periodo dello studio, età compresa, il primo giorno di utilizzo, tra 2 e 24 anni; terapia continuativa per un anno prima del primo giorno di utilizzo e l'assenza di gravi patologie potenzialmente a rischio di vita; anche i pazienti con anomalie cardiache congenite (potenzialmente più vulnerabili agli effetti dei farmaci per l'ADHD) sono stati inclusi nella coorte. I criteri di esclusione invece sono stati: dimissione ospedaliera con diagnosi principale di infarto miocardico acuto o ictus nei 365 giorni precedenti.

Per ogni paziente trattato con un farmaco per l'ADHD, sono stati randomizzati due controlli non utilizzatori. I non utilizzatori sono stati abbinati agli utilizzatori sulla base della data di

arruolamento, dell'età e del sesso. L'inizio del *follow-up* per i non utilizzatori è stato stabilito come il primo giorno di assunzione degli utilizzatori a loro abbinati e si è conclusa l'ultimo giorno dello studio. Il *follow-up* non comprendeva il periodo di ricovero e i 30 giorni successivi alla dimissione.

L'*endpoint* primario dello studio è stato l'insorgenza di un evento cardiovascolare grave, definito come morte cardiaca improvvisa, infarto miocardico o ictus.

Per aumentare la sensibilità sono poi stati individuati *endpoint* potenziali attraverso la revisione di tutti i documenti sanitari, quali, per esempio, rapporti dei servizi di emergenza medica, ricoveri, autopsie, certificati di morte; tutti gli eventi sono poi stati valutati da 2 cardiologi (per la morte cardiaca improvvisa e l'infarto miocardico acuto) o 2 neurologi (per l'ictus), che hanno rivisto le cartelle cliniche di tutti i casi potenziali. I casi sono stati esclusi se la documentazione suggeriva una causa diversa da quella cardiovascolare (ad esempio, incidenti automobilistici o overdose) o se nei casi di morte cardiaca improvvisa, era già presente una diagnosi di cardiopatia e il decesso non si poteva quindi considerare inaspettato (per esempio, stadio terminale di un'insufficienza cardiaca congestizia). Difetti cardiaci congeniti che non erano stati diagnosticati fino al momento dell'autopsia sono stati segnalati, ma non hanno comportato l'esclusione a priori del caso potenziale.

È stato calcolato l'*hazard ratio* (HR) per gli utilizzatori di farmaci per l'ADHD, confrontati con i non utilizzatori, mediante l'impiego di modelli statistici di regressione di Cox; l'HR è stato aggiustato per le caratteristiche al basale e per le variazioni delle caratteristiche verificatesi durante il *follow-up*. Poiché il numero di covariate che riflettevano le caratteristiche della coorte al basale era di grandi dimensioni rispetto al numero di *endpoint*, si è introdotto un *propensity score* nei modelli di regressione. Il *propensity score* è stato definito come la probabilità che il paziente fosse un utilizzatore corrente il primo giorno di studio stimato per ciascun sito con regressione logistica.

La coorte era rappresentata da 1.200.438 bambini e giovani adulti. L'età media al basale era di 11,1 anni (range medio 8,7-12,0); il valore medio di durata del *follow-up* era di 2,1 anni (intervallo medio per i siti dello studio da 1,5 a 3,9) per un *follow-up* totale di 2.579.104 persone-anni. Le maggiori differenze al basale tra gli utilizzatori correnti e i non utilizzatori erano: gli utilizzatori correnti avevano un numero maggiore di *report* di utilizzo dell'assistenza sanitaria (di ogni tipo); una maggiore prevalenza di malattie psichiatriche e un maggior uso di farmaci psicotropi; avevano anche maggiori probabilità di sviluppo di asma, convulsioni e di essere portatori di difetti cardiaci congeniti. Per entrambi i gruppi, l'uso di alcool e droghe è stato raro.

Un totale di 81 membri della coorte ha avuto un evento cardiovascolare grave (3,1: 100.000 persone-anno), di cui 33 morti improvvise (1,3: 100.000 anni-persona), 9 infarti del miocardio (0,3: 100.000 persone-anno) e 39 ictus (1,5:100.000 persone-anno). Nel modello multivariato, una maggiore età, l'uso concomitante di farmaci antipsicotici, una grave condizione cardiovascolare associata e malattie croniche sono stati correlati ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari gravi.

Ci sono stati 7 eventi confermati tra i 373.667 anni-persone di *follow-up* per gli utilizzatori correnti, 49 eventi confermati tra le 1.597.962 anni-persone di *follow-up* per non utilizzatori e 25 eventi confermati tra le 607.475 anni-persone di *follow-up* per gli ex utilizzatori.

Rispetto ai non utilizzatori, il tasso aggiustato di eventi cardiovascolari gravi non ha mostrato differenze statisticamente significative tra gli utilizzatori correnti (HR=0,75; IC 95%, 0,31-1,85) o tra gli ex utilizzatori (HR=1,03, IC 95% 0,57-1,89).

Quando gli ex utilizzatori sono stati considerati come gruppo di riferimento, non si è riscontrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi tra gli utilizzatori correnti (HR=0,70; 95% IC 0,29-1,72). Non è emerso un aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi nemmeno quando calcolato per il solo metilfenidato (HR=0,96, IC 95%, 0,31-2,97), che risulta essere il farmaco più utilizzato nel trattamento dell'ADHD.

Sono inoltre state eseguite diverse analisi alternative per testare la consistenza dei risultati dello studio: per valutare possibili *bias* dalla inclusione dei partecipanti che avevano utilizzato farmaci per l'ADHD prima dell'inizio dello studio, sono stati ristretti gli utilizzatori correnti ai soli nuovi utenti (definiti come non uso di farmaci per l'ADHD nei 365 giorni precedenti) e i risultati erano sostanzialmente identici a quelli dell'analisi primaria (HR=0,73, IC 95%, 0,24-2,10). Sono poi stati inclusi 7 pazienti, che erano stati esclusi dall'analisi primaria perché affetti da una grave malattia cardiaca per i quali, quindi, la morte cardiaca improvvisa non

sarebbe stata un evento inaspettato, e non è emerso alcun aumento del rischio per gli utilizzatori correnti (HR= 0,71, IC 95%, 0,29-1,72). In un'altra analisi che ha incluso solo pazienti con età compresa tra 2 e 17 anni, non è stata trovata alcuna associazione tra l'uso di questi farmaci e eventi cardiovascolari gravi (HR=0,98, IC 95%, 0,41-2,36); anche quando sono stati esclusi i bambini con gravi comorbidità psichiatriche, non sono emerse associazioni significative (HR=0,66; IC 95%, 0,20-2,16).

Sono inoltre state condotte altre analisi per testare una potenziale differenza tra i dati provenienti da i siti Medicaid e i non-Medicaid; per valutare una errata classificazione tra l'uso corrente e l'uso pregresso; infine un'analisi in cui le variabili tempo-dipendenti sono state fissate al basale. I risultati di queste analisi erano sostanzialmente identici a quelli precedentemente riportati.

In conclusione i risultati di questo studio non hanno mostrato alcuna evidenza che terapie con farmaci per il trattamento dell'ADHD siano associate ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari gravi.

Il punto di forza dichiarato dagli autori di questo studio risiede nelle considerevoli dimensioni della coorte e nelle analisi alternative, volte a testare la solidità dei risultati e a minimizzare i *bias* di reclutamento; il punto debole invece sta nell'aver stabilito come limite superiore dell'intervallo di confidenza il 95% che non può escludere la possibilità di un raddoppio del rischio; va però precisato che la misura assoluta di tale aumento, se effettivamente si verificasse, sarebbe comunque bassa.

**Parole chiave:** ADHD, eventi avversi cardiovascolari, studio retrospettivo di coorte.

#### Riferimento bibliografico

Cooper WO, et al., ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults. N Engl J Med. 2011 Nov 1. [Epub ahead of print].

\* *Farmaci non in commercio in Italia*

### **Effetto a lungo termine dell'aspirina sul rischio di cancro nei portatori di forme ereditarie di cancro coloretale ereditario: un'analisi dallo studio controllato e randomizzato CAPP2**

A cura delle Dott.sse Serena Bodei e Francesca Bedussi

Studi osservazionali riportano una riduzione dell'incidenza di cancro coloretale nei consumatori regolari di aspirina. Lo studio CAPP (*Colorectal Adenoma/carcinoma Prevention Program*) ha avuto inizio nel 1990: CAPP1 ha analizzato 200 persone giovani con poliposi adenomatosa familiare; CAPP2 rappresenta il primo studio di chemioprevenzione su larga scala, con lo scopo di studiare gli effetti antineoplastici dell'aspirina e dell'amido resistente nei portatori di sindrome di Lynch (conosciuta anche come cancro al colon retto non poliposo ereditario o HNPCC), la principale forma di cancro ereditario colo rettale, legata a mutazioni dei geni MMR (*MisMatch repair*).

In questa analisi dello studio CAPP2 vengono valutati, con un follow-up a lungo termine, gli effetti chemiopreventivi dell'aspirina nello sviluppo di cancro in portatori di sindrome di Lynch.

Lo studio CAPP2 è uno studio randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco. Il reclutamento si è svolto dal 1 gennaio 1999 al 10 marzo 2005. Sono stati arruolati 937 portatori di sindrome di Lynch: di questi, 746 sono stati inclusi nell'analisi di fine trattamento (durata media: 29 mesi). La randomizzazione è stata effettuata dividendo i pazienti nei gruppi: aspirina (600 mg/die), aspirina placebo, amido resistente (30 g), amido resistente placebo. Dei pazienti reclutati, 427 sono stati randomizzati ad aspirina, 434 ad aspirina placebo. I pazienti rimanenti (n=76), che non sono stati randomizzati nei gruppi aspirina perché hanno scelto di non partecipare allo studio (quasi tutti per anamnesi positiva per sensibilità all'aspirina o ulcera

peptica), sono stati randomizzati ai gruppi amido resistente. Al termine del trattamento, l'analisi dello studio CAPP2 ha dimostrato che non c'era evidenza di un effetto protettivo per entrambi i trattamenti sullo sviluppo di neoplasia coloretale e la maggior parte di neoplasie che si era sviluppata era rappresentata da adenomi. Nel disegno originale dello studio, il *follow-up* è stato previsto per 10 anni; al momento di questa analisi, i primi pazienti reclutati hanno raggiunto i 10 anni di *follow-up*, mentre il *follow-up* medio è stato di 55,7 mesi (*range* 1-128). I tempi sono stati valutati a partire dalla data di randomizzazione. Per 671 partecipanti, sono stati ottenuti sia i dati durante il trattamento che nel *follow-up*, mentre per 190 pazienti sono state riportate informazioni solo sul trattamento. Questa analisi ha incluso tumori della sindrome di Lynch, tumori che si sono verificati dopo il termine del trattamento e tutti i tumori che si sono verificati in pazienti che non avevano eseguito una colonscopia al momento dell'uscita dallo studio. Nei partecipanti CAPP2, la presenza di adenomi registrata successivamente al trattamento è incompleta, a seguito della dispersione nel reclutamento internazionale e perché la sorveglianza di *routine* è stata fornita da *team* sanitari locali. Durante l'intervento, non sono state osservate differenze per quanto riguarda gli effetti collaterali tra i due gruppi e non sono disponibili dati per gli effetti collaterali dopo il trattamento. Anche la *compliance* era sovrapponibile fra i due gruppi. L'*endpoint* primario di CAPP2 era lo sviluppo del cancro coloretale, gli *endpoint* secondari erano lo sviluppo di adenomi coloretali e/o lo sviluppo di altri tumori correlati alla sindrome di Lynch.

I risultati riportano che, complessivamente, 40 pazienti hanno sviluppato cancro coloretale (13 dei 342 pazienti del gruppo aspirina, 27 dei 329 del gruppo placebo), con un HR pari a 0,63 (IC 95% 0,35-1,13  $p=0,12$ ), dimostrando l'effetto protettivo ritardato dell'aspirina. Tenendo conto di molteplici eventi primari, l'analisi ha dato un rapporto tra i tassi di incidenza (IRR) dello 0,56 (IC 95% 0,32-0,99  $p=0,05$ ). Per i partecipanti che hanno completato i due anni di trattamento (258 con aspirina, 250 con placebo), è stato osservato un HR di 0,41 (0,19-0,86  $p=0,02$ ) e un IRR di 0,37 (0,18-0,78  $p=0,008$ ). L'*endpoint* secondario riguardava, infine, l'incidenza di altri tumori nella sindrome di Lynch. Diciotto partecipanti hanno sviluppato un cancro endometriale: 5 nel gruppo aspirina e 13 in quello placebo aspirina. In totale, 38 partecipanti hanno sviluppato un cancro in un sito diverso dal coloretto (inoltre, 2 partecipanti avevano cancro coloretale ed un altro cancro legato alla sindrome di Lynch): 16 del gruppo aspirina e 22 del gruppo placebo. L'HR per aspirina è stato 0,63 (IC 95% 0,34-1,19  $p=0,16$ ) e l'IRR è stato 0,63 (IC 95% 0,34-1,16  $p=0,14$ ) confrontati con il gruppo placebo. È stato dimostrato un effetto dose risposta, significativo per l'incidenza di cancri legati alla sindrome di Lynch non coloretali ( $p=0,03$ ) e l'incidenza di cancro in genere legato alla sindrome di Lynch ( $p=0,002$ ), ma non per il cancro coloretale ( $p=0,06$ ). Lo studio CAPP2 ha incluso anche un gruppo di partecipanti che hanno scelto di essere assegnati solo all'amido resistente. Per stabilire se l'apparente effetto protettivo dell'aspirina potesse essere attribuibile a un numero inaspettatamente elevato di tumori nel gruppo placebo, si è testato il rischio di cancro coloretale per il gruppo amido resistente o placebo amido, confrontandolo con il gruppo placebo aspirina. L'HR per il cancro coloretale in questo gruppo è stato di 1,4 volte superiore rispetto al gruppo placebo aspirina, confermando quindi il ruolo protettivo dell'aspirina. Per quanto riguarda la stadiazione, 18 (34%) dei 53 tumori coloretali diagnosticati nei gruppi aspirina o placebo erano allo stadio A secondo la classificazione di Dukes\*, 21 (40%) allo stadio B, 10 (19%) agli stadi C e D, mentre per 4 (8%) non è stato possibile risalire alla stadiazione. Ventisette (51%) tumori erano localizzati nel colon ascendente, nel colon trasverso e nella fessura splenica, 6 (11%) nel colon discendente, 12 (23%) nel sigmoide e nel retto, mentre per 8 (15%) non è stato possibile risalire alla localizzazione.

È stato suggerito che il rischio di cancro coloretale è dimezzato nei consumatori regolari di aspirina; inoltre, recenti *follow-up* a lungo termine di trial con aspirina per la prevenzione delle malattie cardiovascolari dimostrano che dosaggi di 75 mg o più di aspirina al giorno per diversi anni riducono la mortalità per tumori gastrointestinali. Questo concetto di chemioprevenzione ritardata del cancro è quindi evidente negli studi osservazionali. Questo effetto si presumeva essere dipendente dalla continua esposizione all'aspirina, ma nei *trial* di malattie cardiovascolari, il trattamento termina dopo una media di 6 anni. Lo studio supporta le ipotesi di un effetto ritardato dell'aspirina sul tumore coloretale, dimostrando che essa riduce l'incidenza di cancro con un effetto che diventa evidente dopo 3-4 anni dall'inizio dell'utilizzo di aspirina, una differenza in accordo con lo sviluppo più veloce del cancro nei pazienti affetti da sindrome di Lynch. Un limite dello studio, denunciato dagli stessi autori, è stata l'incapacità di

raccogliere una serie completa di sezioni tumorali per confermare che lo sviluppo del tumore era legata alla mutazione nella linea germinale MMR. Le conclusioni dello studio CAPP2 sono in contrasto con i risultati dello studio CAPP1, nel quale non si era dimostrato alcun effetto dell'aspirina sulla neoplasia del grande intestino. E' nato quindi il bisogno di estendere il follow-up a un periodo post-trattamento, per rilevare una riduzione di rischio di cancro coloretale. L'unione di questi risultati potrebbe aiutare a spiegare la marcata disparità tra la riduzione del tumore del 50% riportata negli studi osservazionali e gli esiti di studi sperimentali randomizzati di prevenzione, che hanno dimostrato un piccolo effetto riduttivo. Sarà interessante, considerando i risultati di CAPP2, contattare i pazienti arruolati in CAPP1, per valutare gli eventuali effetti del trattamento con aspirina a lungo termine. Il meccanismo attraverso il quale l'aspirina sopprime lo sviluppo del cancro molto tempo dopo la cessazione dell'esposizione al farmaco non è chiaro.

Lo studio dimostra che il trattamento con 600 mg/die di aspirina per circa 2 anni è efficace dopo circa 5 anni nel ridurre l'incidenza di cancro coloretale ereditario. Sono necessari altri studi per valutare sia la dose che la durata ottimale del trattamento.

I risultati dello studio, come sottolineato dall'editoriale di accompagnamento, forniscono le basi per l'indicazione all'uso di aspirina come prevenzione dell'insorgenza di carcinoma coloretale nella sindrome di Lynch come cura standard. I risultati ottenuti da CAPP2, così come evidenze scientifiche già note, sostengono l'ipotesi di utilizzo di aspirina per la prevenzione del tumore colo rettale, nel contesto della valutazione individualizzata del rapporto rischio/beneficio. Lo studio clinico CAPP3, già in corso, cercherà di stabilire il meccanismo dell'azione ritardata e, di conseguenza, la dose ottimale e la durata del trattamento con aspirina.

**Parole chiave:** aspirina, sindrome di Lynch, chemioprevenzione.

**Conflitto di interesse:** Uno degli autori ha ricevuto compensi da una casa farmaceutica

#### Riferimenti bibliografici

Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet. 2011 Oct 27.

Chan AT, Lippman SM. Aspirin and colorectal cancer prevention in Lynch syndrome. Lancet. 2011 Oct 27.

#### Note

\*La classificazione di Dukes prende in considerazione l'infiltrazione tissutale, il coinvolgimento linfonodale e la presenza di metastasi a distanza.

### Efficacia e sicurezza di infliximab vs metotressato nei pazienti affetti da psoriasi a placche di grado moderato-severo: risultati di uno studio randomizzato in aperto, con controllo attivo (RESTORE 1)

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

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della pelle che colpisce oltre 125 milioni di persone nel mondo e la cui manifestazione clinica principale (circa il 80% dei pazienti) è la psoriasi a placche. La terapia classica della psoriasi a placche moderata-severa prevede la prescrizione di metotressato, un farmaco gravato da effetti collaterali quali la mielosoppressione e l'epatotossicità.

L'efficacia di infliximab, anticorpo anti-TNF nel trattamento di pazienti affetti da psoriasi a placche di grado moderato-severo nei pazienti adulti è stata dimostrata in tre diversi studi clinici randomizzati in doppio cieco, multicentrici, controllati vs placebo.

Questo studio open-label, con controllo attivo, è il primo che ha confrontato direttamente l'efficacia e la sicurezza di infliximab vs MTX nei pazienti adulti con psoriasi a placche di grado moderato-severo.

Lo studio RESTORE 1 ha arruolato pazienti con età compresa tra 18 e 75 anni, diagnosi di psoriasi a placche moderata-severa effettuata da almeno 6 mesi dallo *screening*, idonei alla fototerapia o al trattamento sistemico, con almeno il 10% della superficie corporea totale interessata e un indice *Psoriasis Area and Severity* (PASI, è il metodo di valutazione della psoriasi più utilizzato, che comprende sia il grado che l'estensione cutanea della lesione)  $\geq 12$ . I criteri di esclusione comprendono: storia di trattamento con MTX, un farmaco biologico o un antagonista TNF nei 3 mesi precedenti l'inizio dello studio; insufficienza cardiaca; malattie infettive croniche o ricorrenti o grave infezione; ospedalizzazione o trattamenti antibiotici per via endovenosa o recente (2 mesi) trattamento antibiotico; infezione opportunistica negli ultimi 6 mesi; segni/sintomi di malattia linfoproliferativa; neoplasia maligna o storia di neoplasia maligna. Tutti i pazienti sono stati valutati per la tubercolosi. I trattamenti sistemici o topici per la psoriasi che potevano influenzare la valutazione PASI sono stati sospesi rispettivamente 4 o 2 settimane prima di iniziare il trattamento in studio. Nello studio, iniziato a settembre 2005 e terminato nel 2008, sono stati randomizzati 800 soggetti. Ad ogni visita basale, i centri in studio hanno attivato il sistema *Interactive Voice Response System* (IVRS) per la randomizzazione. IVRS ha assegnato a ciascun paziente un numero di randomizzazione. I pazienti sono stati randomizzati 3:1 per ricevere infliximab alla dose di 5 mg/kg le settimane 0, 2, 6, 14 e 22 o MTX alla dose di 15 mg/settimana le prime 6 settimane; la dose di MTX poteva essere aumentata a 20 mg alla 6° settimana nei soggetti con miglioramento del PASI  $< 25\%$  rispetto al basale. I pazienti che non avevano ottenuto PASI 50 (miglioramento nella scala PASI  $\geq 50\%$ ) alla 16° settimana o che erano intolleranti alla terapia, potevano cambiare gruppo di trattamento. I soggetti che passavano da infliximab a MTX ricevevano MTX 15 mg/settimana fino alla 22° settimana. Tutti i pazienti hanno avuto 1 visita di *follow-up* alla 26° settimana. L'*endpoint* di efficacia primario consisteva nella risposta pari a PASI 75 (miglioramento nella scala PASI  $\geq 50\%$ ) alla 16° settimana. L'*endpoint* di efficacia secondaria principale era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano PASI 75 alla 26° settimana ed un punteggio *Physician's Global Assessment* (PGA) nullo (0) o minimo (1) alla 16° e 26° settimana. Gli altri *endpoint* secondari erano la percentuale di pazienti che ottenevano PASI 50 e PASI 90 a tutte le visite; PASI 75 alla settimana 2, 6, 10, 14, 18 e 22; la variazione della media di PASI dal basale a tutte le visite; il tempo mediano per ottenere PASI 75; la variazione della media del *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) dal basale alle settimane 10, 16 e 26; e la variazione della media dei punteggi dello stato di salute fisico e mentale (PCS, MCS) del questionario *Short Form 36-Item Health Survey* (SF-36) dal basale alle settimane 10, 16 e 26. Le linee guida della *British Association of Dermatologist* definiscono una risposta adeguata alla terapia biologica, in base al DLQI, come miglioramento  $\geq 5$  punti entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Gli *endpoint* esploratori includevano il *Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index* (RADAI), un questionario validato per l'artrite reumatoide, utilizzato per valutare le articolazioni coinvolte nella psoriasi, e l'*EuroQol Health* (EQ-5D), un questionario generico usato per descrivere lo stato di salute. Il RADAI era applicato solo ai soggetti randomizzati che presentavano anche artrite psoriasica (PsA). L'efficacia primaria e secondaria è stata calcolata secondo l'analisi basata sulla popolazione *intent-to-treat* (ITT). In totale, 868 pazienti in 106 centri Europei sono stati randomizzati a ricevere infliximab (n=653) o MTX (n=215). Un maggior numero di pazienti nel gruppo MTX ha sospeso il trattamento (88/215, 41%), rispetto al gruppo infliximab (112/653, 17%). Questa differenza è causata essenzialmente dall'elevato numero di pazienti con MTX (63/215, 29%) che sono passati ad infliximab alla 16° settimana. L'*endpoint* di efficacia primario (PASI 75 alla 16° settimana) è stato ottenuto in una percentuale significativamente maggiore nei pazienti trattati con infliximab (508/653, 78%) rispetto ai pazienti trattati con MTX (90/215, 42%;  $p < 0,001$ ). Lo stesso risultato è stato osservato per l'*endpoint* secondario principale (PASI 75 alla 26° settimana) ottenuto dal 77% dei pazienti del gruppo infliximab vs 31% di quelli MTX ( $p < 0,001$ ). I soggetti che avevano sospeso o cambiato il trattamento alla 16° settimana sono stati considerati PASI *non-responder* alla 26° settimana. Il tempo mediano di ottenimento di PASI 75 è risultato minore nel gruppo infliximab (46 giorni, IC 95% 45-50) vs gruppo MTX (127 giorni, 95% CI 113-154;  $p < 0,0001$ ). La percentuale di pazienti che ottenevano PASI 50, 75 e 90 è risultata significativamente maggiore nel gruppo infliximab rispetto a MTX a tutte le visite ( $p < 0,001$ ), esclusa la settimana 2 per PASI 90 ( $p = 0,055$ ). Risposte simili sono state osservate alla 26° settimana nei pazienti che erano passati da MTX a infliximab alla 16°

settimana. La percentuale dei pazienti che hanno ottenuto un punteggio PGA nullo o minimo, è risultata significativamente maggiore nel gruppo infliximab (76% e 73%) vs il gruppo MTX (38% e 28%) alle settimane 16 e 26. Il miglioramento dell'HRQoL è risultato superiore nel gruppo infliximab vs MTX, quando misurato con DLQI e con i questionari SF-36 e EQ-5D. Complessivamente l'incidenza di eventi avversi era paragonabile tra i gruppi, ma l'incidenza di eventi avversi gravi è risultata leggermente più alta nel gruppo infliximab. RESTORE 1 ha dimostrato un'efficacia maggiore di infliximab in confronto a MTX in termini di indici cutanei e di HRQoL nei pazienti MTX-naive con psoriasi a placche moderata-severa e nei soggetti con mancata risposta iniziale a MTX alla 16° settimana.

Tra i limiti possibili dello studio possiamo ricordare:

- a) a causa del disegno in aperto, l'efficacia nel gruppo infliximab potrebbe essere stata sovrastimata rispetto al gruppo metotrexato.
- b) Il disegno cross-over determina uno squilibrio nell'esposizione ai due trattamenti, che potrebbe aver influenzato l'incidenza riferita di eventi avversi. Il numero di eventi avversi aggiustato per l'esposizione al farmaco in studio (per 100 anni/persona di *follow-up*) è risultato simile nei due gruppi (152 e 158 per 100 anni persona, rispettivamente)
- c) Il disegno in aperto potrebbe aver determinato errori nel riportare eventi avversi specifici, soprattutto nelle loro classificazione in base alla gravità a favore di MTX.

Infliximab è risultato più efficace di MTX nell'ottenere una risposta PASI 75 e un punteggio PGA nullo o minimo nei pazienti con psoriasi a placche di grado moderato-severo.

Questo è il primo studio che ha confrontato direttamente infliximab a MTX in pazienti con psoriasi a placche. Ulteriori studi in cieco a lungo termine dovrebbero essere condotti per confermare i risultati dello studio RESTORE 1.

**Parole chiave:** infliximab, metotressato, studio controllato *open-label*.

**Conflitto di interessi:** Lo studio è finanziato da Shering Plough Research Institute, ora Merck Sharp & Dome Corporation. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi per consulenze o partecipazioni a congressi da aziende farmaceutiche produttrici di farmaci utilizzati per il trattamento della psoriasi

#### Riferimento bibliografico

Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE 1). *BJD* 2011;165:1109-17.

### Il dronedarone in pazienti ad alto rischio con fibrillazione atriale permanente (Permanent Atrial fibrillation outcome Study; PALLAS)

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il dronedarone riporta al ritmo sinusale e riduce l'ospedalizzazione e la morte nella fibrillazione atriale intermittente, come dimostrato dallo studio ATHENA (uno studio controllato con placebo in doppio cieco che ha verificato l'efficacia del dronedarone nella prevenzione dei ricoveri per cause cardiovascolari o morte per qualsiasi causa in pazienti affetti da fibrillazione atriale o flutter - [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) n. NCT00174785). Il dronedarone diminuisce anche la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, ha effetti antiadrenergici e potenziali effetti anti-aritmici sul ventricolo. Dunque, gli autori hanno ipotizzato che il dronedarone potesse ridurre gli eventi vascolari maggiori in pazienti ad alto rischio con fibrillazione atriale permanente.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare se pazienti affetti da fibrillazione atriale permanente e fattori di rischio per eventi cardiovascolari maggiori beneficiano del trattamento con dronedarone. *Outcome* primario sono stati stroke, infarto del miocardio, embolismo sistemico e morte dovuta a cause cardiovascolari. L'*outcome* secondario è stata l'ospedalizzazione per un disturbo cardiovascolare o la morte.

Lo studio, randomizzato, è stato condotto in doppio cieco e ha previsto il trattamento con placebo o dronedarone al dosaggio di 800 mg (400 mg, 2 volte al giorno). Lo studio, ha coinvolto 489 centri in 37 Paesi ed ha arruolato 3236 pazienti a partire dal luglio 2010 fino al 5 luglio 2011 (pochi giorni prima della data prevista, per motivi di sicurezza). Sono stati arruolati pazienti affetti da fibrillazione o flutter atriale permanente da almeno 6 mesi, senza evidenza di ritmo sinusale e per i quali non era stato previsto di effettuare un tentativo di ripristino del ritmo sinusale. I pazienti avevano  $\geq 65$  anni, affetti da almeno uno dei seguenti fattori di rischio: malattia coronarica, anamnesi di stroke o attacco ischemico transitorio, scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA II o III) e ricovero nei 12 mesi precedenti (ma non nell'ultimo mese), una frazione di eiezione ventricolare  $\leq 40\%$ , malattia arteriosa periferica. Se i pazienti avevano  $\geq 75$  anni, potevano essere arruolati anche solo se affetti contemporaneamente da diabete e ipertensione. Criteri di esclusione maggiori sono stati: fibrillazione atriale parossistica, uso di un defibrillatore impiantabile, bradicardia  $< 50$  battiti al minuto, un intervallo QT corretto per la frequenza di almeno 500 ms.

I pazienti sono stati visitati dopo 7 giorni di trattamento, dopo 30 giorni, dopo 4 mesi, e poi con un intervallo di 4 mesi. La digossina era permessa, ma i medici dovevano utilizzarla con cautela, monitorando i livelli ematici. Comunque il livello di digossina è stato valutato dopo 7 giorni di trattamento. Farmaci che allungano l'intervallo QT sono stati proibiti. Oltre agli *outcome* primari e secondari già riportati, lo studio presentava altri numerosi outcome secondari, inclusi, ad esempio, il numero di ricoveri per cause cardiovascolari e le notti totali in ospedale per cause cardiovascolari.

Il *follow-up* medio è stato di 3,5 mesi. I due gruppi (placebo e dronedarone) erano ben bilanciati rispetto alle caratteristiche demografiche e cliniche. L'età media era di 75 anni e il 69% dei pazienti soffriva di fibrillazione atriale o flutter da più di 2 anni. Circa i due terzi dei pazienti avevano in anamnesi insufficienza cardiaca. Un terzo riceveva digossina e l'84% antagonisti della vitamina K. Il 98% dei pazienti arruolati aveva fibrillazione atriale, il 2% flutter. Dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento, il 3,7% dei pazienti trattati con dronedarone e l'1,4% dei pazienti trattati con placebo avevano ritmo sinusale ( $P < 0,01$ ). La frequenza cardiaca media durante la visita basale era simile ( $77 \pm 16$  e  $78 \pm 16$  battiti per minuto) nel gruppo dronedarone e placebo e dopo 1 mese di trattamento la frequenza cardiaca era ridotta di  $7,6 \pm 14,5$  battiti per minuto nel gruppo dronedarone e aumentata di  $0,1 \pm 14,0$  nel gruppo placebo ( $P < 0,001$ ). La pressione sistolica risultava ridotta maggiormente nel gruppo dronedarone rispetto al gruppo placebo ( $3,5 \pm 16,1$  mmHg vs  $1,7 \pm 16,1$  mmHg,  $P = 0,003$ ). Il trattamento previsto dallo studio è stato sospeso dal 21% dei pazienti del gruppo dronedarone e dall'11% dei pazienti del gruppo placebo ( $P < 0,001$ ).

L'*outcome* primario è stato osservato in 43 pazienti nel gruppo dronedarone e 19 pazienti nel gruppo placebo con un HR del gruppo dronedarone uguale a 2,29 (1,34-3,94;  $P = 0,002$ ). L'*outcome* secondario è stato osservato in 127 pazienti nel gruppo dronedarone e 67 pazienti nel gruppo placebo con un HR 1,95 (1,45-2,62;  $P < 0,001$ ). Si sono verificate 25 morti nel gruppo dronedarone e 13 nel gruppo placebo: HR 1,94 (0,99-3,79;  $P = 0,049$ ). Si sono verificate 21 morti dovute a cause cardiovascolari nel gruppo dronedarone e 10 nel gruppo placebo: HR 2,11 (1-4,49;  $P = 0,046$ ). Tra queste morti, quelle dovute ad aritmia sono state 13 nel gruppo dronedarone e 4 nel gruppo placebo: HR 3,26 (1,06-10;  $P = 0,03$ ). Lo stroke è stato osservato in 23 pazienti nel gruppo dronedarone e 10 nel gruppo placebo: HR 2,32 (1,11-4,88;  $P = 0,02$ ). Ricovero per cause cardiovascolari è avvenuto in 113 pazienti nel gruppo dronedarone e 59 pazienti nel gruppo placebo: HR 1,97 (1,44-2,70;  $P = 0,001$ ). Il ricovero per insufficienza cardiaca è avvenuto in 43 pazienti nel gruppo dronedarone e 24 pazienti nel gruppo placebo: HR 1,81 (1,10-2,99;  $P = 0,02$ ).

Gli effetti avversi più comuni sono stati diarrea, astenia, nausea, vomito, vertigini, dispnea e bradicardia. Un aumento dell'enzima ALT si è osservato più frequentemente nel gruppo dronedarone (1,5% vs 0,5%;  $P = 0,02$ ).

Per verificare la consistenza degli effetti del dronedarone sui due *outcome* sono state effettuate analisi su sottogruppi di pazienti, ma non è stata trovata alcuna associazione significativa con un'unica eccezione: il rischio associato all'assunzione di dronedarone si è rivelato significativamente superiore nei pazienti affetti da diabete ( $P = 0,03$ ).

In questo studio, la riduzione di frequenza cardiaca ottenuta col dronedarone non comporta una riduzione della frequenza di incidenza di scompenso cardiaco, perché la diminuzione è

troppo piccola o perché altri effetti del dronedarone hanno aumentato il rischio. Simili effetti del dronedarone sullo scompenso cardiaco sono stati osservati nello studio ANDROMEDA (*Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease*, NCT00543699), che ha interessato 627 pazienti affetti da scompenso cardiaco e severe disfunzioni ventricolari. Nel trial ANDROMEDA, il dronedarone ha aumentato la mortalità a causa di un effetto inotropo negativo. D'altra parte nello studio ATHENA era stata osservata una diminuzione consistente nella frequenza di ospedalizzazione in pazienti con scompenso cardiaco.

In generale, lo studio qui riassunto ha conclusioni clamorosamente diverse dallo studio ATHENA. In quel trial era stata osservata una riduzione altamente significativa nell'*outcome* primario (ricovero per cause cardiovascolari o morte) e una significativa riduzione nella frequenza di morte per cause cardiovascolari e stroke, senza un aumento nella frequenza di insufficienza cardiaca. In estrema sintesi, le differenze tra lo studio ATHENA e questo sono: età (più anziani in questo) e frequenza della presenza in anamnesi di insufficienza cardiaca, malattia coronarica e stroke. Eppure l'analisi nel sottogruppo di ATHENA ad alto rischio non ha rilevato un aumentato rischio da dronedarone. Inoltre, un'analisi nel sottogruppo dei pazienti ad alto rischio in questo studio non ha dimostrato un aumentato rischio da dronedarone. Gli autori ipotizzano che nei pazienti di questo studio gli effetti tossici diretti e indiretti del dronedarone non sono compensati dal beneficio di mantenere il ritmo sinusale.

L'aumento del rischio di stroke osservato nei pazienti affetti da dronedarone è inspiegabile quando confrontato coi risultati dello studio ATHENA, nel quale si è osservata una diminuzione della frequenza di stroke. Si può spiegare questa differenza ammettendo che in ATHENA la diminuzione di stroke derivava dalla prevenzione della ricorrenza nella fibrillazione atriale. Gli effetti del dronedarone sugli antagonisti della vitamina K sono minimi e non consentono di spiegare l'aumento della frequenza di stroke nel gruppo dronedarone.

Il dronedarone aumenta la frequenza di stroke, insufficienza cardiaca e morte da cause cardiovascolari in pazienti con fibrillazione atriale permanente e fattori di rischio per eventi cardiovascolari. In conclusione, il dronedarone è controindicato in questi pazienti e non dovrebbe essere somministrato.

**Conflitti di interesse:** Lo studio è stato sponsorizzato dalla Sanofi-Aventis.

**Parole chiave:** dronedarone, aritmia atriale permanente, studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo.

#### Riferimenti bibliografici

SJ Connolly et al. Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* November 14, 2011; 10.1056/NEJMoa1109867.

### Il raloxifene come trattamento aggiuntivo in donne affette da schizofrenia in postmenopausa: trial in doppio cieco, randomizzato e controllato vs placebo

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Diversi studi hanno messo in evidenza l'esistenza di differenze di genere nell'epidemiologia, decorso e trattamento della schizofrenia, evidenziando come le donne siano meno colpite dalla patologia, ipotizzando un effetto protettivo degli estrogeni. Alcuni studi hanno infatti dimostrato che gli estrogeni svolgono un ruolo di modulazione sul sistema dopaminergico ed è stato osservato che le donne con schizofrenia presentano livelli di estrogeni inferiori alle donne sane. L'uso degli estrogeni come adiuvanti nel trattamento della schizofrenia appare, pertanto, promettente anche se il trattamento a lungo termine potrebbe portare a degli effetti negativi a livello della mammella e dell'utero.

È stato osservato che il raloxifene, modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni (SERM) agisce a livello del sistema dopaminergico e serotonergico in maniera simile agli estrogeni, non presentando, tuttavia, gli effetti negativi sulla mammella e sull'utero. Alcune evidenze

hanno dimostrato che possa avere degli effetti benefici nel trattamento di alcuni disordini mentali nelle donne in postmenopausa.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'utilità del raloxifene (60 mg/die) come terapia aggiuntiva nel trattamento dei sintomi negativi ed altri sintomi psicotici in donne schizofreniche in postmenopausa.

È stato effettuato uno studio di 12 mesi in doppio cieco, randomizzato e controllato da placebo dal gennaio 2005 al luglio 2009. Le pazienti sono state reclutate presso 2 strutture sanitarie spagnole.

I criteri di inclusione comprendevano: diagnosi di schizofrenia secondo i criteri DSM-IV, essere in postmenopausa (definita come almeno un anno di amenorrea spontanea e FSH sierico >20 IU/l), uso costante di un antipsicotico per almeno un mese prima dell'inizio dello studio, presenza di sintomi negativi (definiti come 1 o più sintomi con score >4 secondo la scala PANSS<sup>a</sup>). Uno screening generale è stato inoltre effettuato per determinare lo stato di salute generale e i livelli di FSH.

I criteri di esclusione erano rappresentati da diagnosi di abuso/dipendenza nei 6 mesi precedenti lo studio, diagnosi di ritardo mentale, anomalie endocrine, patologie epatiche acute e croniche, funzione renale compromessa, anamnesi positiva per tromboembolismo, cancro al seno, sanguinamento uterino anormale, eventi cerebrovascolari, utilizzo di terapia ormonale sostitutiva o di farmaci stabilizzatori dell'umore, la cui somministrazione non potesse essere sospesa.

Delle 35 donne inizialmente incluse, 33 sono state randomizzate ai due trattamenti per 12 settimane: 16 donne nel gruppo raloxifene (60 mg/die) e 17 nel gruppo placebo. Non sono state permesse variazioni di dosaggio durante il periodo di trattamento. Gli altri farmaci psicotropi consentiti sono stati biperiden, benzodiazepine e antidepressivi. Gli antipsicotici utilizzati sono stati classificati in tipici, atipici o in combinazione. Il dosaggio degli antipsicotici è stato espresso in termini di equivalenza vs il risperidone.

L'outcome primario è stata la valutazione dei sintomi psicopatologici al basale e a 4, 8 e 12 settimane di trattamento secondo la scala PANSS.

Gli eventi avversi sono stati analizzati ad ogni visita attraverso la scala Simpson-Angus<sup>b</sup> e il UKU Side Effect Rating Scale<sup>c</sup>.

Le partecipanti allo studio avevano un'età media di 60,14 ± 6,41 anni per il gruppo trattato con raloxifene e 62,66 ± 4,54 anni per il gruppo placebo. Nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di età, età di inizio della patologia e anni di scolarità. L'aderenza al trattamento è risultata simile nei due gruppi (99,82% e 95,12 rispettivamente per il gruppo raloxifene e placebo).

Il gruppo trattato con raloxifene ha ottenuto un miglior punteggio in tutte le subscale PANSS rispetto al placebo. In riferimento alla differenza tra il punteggio basale e finale, c'è stata una differenza significativa sia nella subscale positiva, (p=0,008) che in quella negativa (p=0,048) tra i due gruppi.

L'analisi della valutazione dei sintomi psicopatologici nella sub scala PANSS ha dimostrato una differenza statisticamente significativa (p=0,04) tra il gruppo trattato con raloxifene (media = -2,53 ± 5,71) rispetto al gruppo placebo (media = -1,62 ± 5,07).

Il risultato nella scala PANSS complessiva ha dimostrato differenze statisticamente significative (p=0,009) nella media score basale - score finale nel gruppo trattato con raloxifene (media = -6,85 ± 7,57) vs il gruppo trattato con placebo (media = 0,62 ± 18,24).

È stato osservato un migliore decorso dei sintomi positivi durante il periodo di trattamento nel gruppo raloxifene, così come per i sintomi negativi, anche se, per questi ultimi, è stato osservato un miglioramento anche per le pazienti del gruppo placebo. Infine, è stato riportato un miglior decorso dei sintomi psicopatologici generali nelle pazienti trattate con raloxifene rispetto al placebo.

Per quanto riguarda le reazioni avverse non sono state riportate differenze sostanziali tra i due gruppi di trattamento, nemmeno per gli eventi avversi riguardanti la menopausa (aumento di peso, cefalea, disfunzioni sessuali, insonnia, sudorazione e palpitazioni).

L'aggiunta del SERM raloxifene al trattamento farmacologico cronico con antipsicotici in donne schizofreniche in postmenopausa, che presentano sintomi negativi, riduce in maniera significativa sia i sintomi positivi che negativi, così come i sintomi psicopatologici in generale.

L'utilità di questa terapia aggiuntiva dovrà essere validata da studi più ampi e a lungo termine per poter raccomandare il raloxifene nella pratica clinica in questo tipo di pazienti.

L'aggiunta di raloxifene alla terapia farmacologica della schizofrenia in donne in postmenopausa è risultato essere utile nel migliorare sia i sintomi negativi che positivi e i sintomi psicopatologici generali.

**Parole chiave:** raloxifene, schizofrenia, trial in doppio cieco, randomizzato e controllato da placebo

#### Riferimento bibliografico

Usall, J. et al. Raloxifene as an Adjunctive Treatment for postmenopausal Women With Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*, 2011, e1-e6.

<sup>a</sup>**La scala PANSS** (*Positive and Negative Syndrome Scale*) è una scala medica usata per la misurazione della severità dei sintomi nei pazienti schizofrenici. Si basa su una intervista clinica di 45 minuti al termine della quale al paziente viene assegnato un punteggio da 1 a 7 su 30 differenti sintomi (positivi, negativi e psicopatologica generale).

<sup>b</sup>**La scala di Simpson-Angus** viene utilizzata per la valutazione degli effetti extrapiramidali dei farmaci antipsicotici, in particolare della rigidità, tremore e salivazione. Contiene 10 punti con un punteggio che va da 0 a 5.

<sup>c</sup>**La UKU Side Effect Rating Scale** è una scala clinica usata per la valutazione degli effetti avversi nei pazienti trattati con farmaci psicotropi. Consiste di 48 domande: a ciascuna viene assegnato un grado da 0 a 3. Lo 0 indica la normalità, 1 i sintomi lievi, 2 moderati e 3 severi.

### Gli effetti della codeina sull'andamento della gravidanza: i risultati di un ampio studio di coorte basato sulla popolazione

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

La sicurezza d'uso in gravidanza della codeina, largamente prescritta come analgesico o antitosse, si basa su evidenze limitate, studi caso-controllo o *case report*, che hanno portato a risultati incerti sul rischio di teratogenesi o di sindrome di astinenza neonatale. Altre problematiche, incluso le complicanze post-parto, sono state studiate solo in donne che assumevano oppioidi in generale o in donne che abusavano di codeina. Nonostante le scarse evidenze, in letteratura è riportato che l'uso della codeina a fini terapeutici in gravidanza, ad eccezione dell'ultimo periodo, è sicuro.

Sulla base dei dati provenienti da un ampio studio di coorte prospettico, un gruppo di ricercatori norvegesi ha valutato il potenziale rischio di teratogenesi della codeina, nonché di altre complicanze della gravidanza, prima d'ora mai investigate.

I dati sono stati estrapolati da due *database* norvegesi, il *Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa) ed il *Medical Birth Registry of Norway* (MBRN). Il MoBa è uno studio di coorte prospettico, il cui scopo è stato quello di esaminare gli effetti di un vasto numero di fattori sull'esito della gravidanza e sulla salute della madre e del feto durante il periodo gestazionale e post-parto. Lo studio, condotto dal 1999 al 2006, si è basato su tre questionari inviati per posta a donne in gravidanza, al fine di raccogliere dati su aspetti socio-demografici, stile di vita, storia medica della madre, salute della madre durante la gravidanza, uso di farmaci, salute del bambino. Il primo questionario copriva il periodo dai sei mesi precedenti fino alla 18<sup>o</sup> settimana di gravidanza; il secondo dalla 19<sup>o</sup> alla 29<sup>o</sup> settimana; il terzo dalla 30<sup>o</sup> settimana fino al parto. Il tasso di risposta è stato del 43,5%.

Il MBRN è un registro in cui dal 1967 vengono riportate tutte le nascite in Norvegia. I dati derivano da un modulo standard obbligatorio, compilato da ostetrici o pediatri ad ogni parto e dai dati delle cartelle cliniche delle partorienti. Il modulo comprende dati socio-demografici, lo

stile di vita della madre, informazioni mediche sulla salute della madre prima e durante la gravidanza, complicanze del parto o del post-parto e interventi effettuati.

I dati ottenuti dai due database sono stati associati tra loro attraverso il numero identificativo di ciascuna donna.

Nello studio sono state incluse le donne gravide registrate in entrambi i database (eleggibili: 69.929 gravide, 95,9% del database originale); sono state successivamente escluse quelle che avevano utilizzato oppioidi diversi dalla codeina (etil morfina, morfina, ketobemidone, tramadolo, petidina, destropropossifene, ossicodone, buprenorfina e metadone; n = 1664) o che avevano utilizzato la codeina in associazione ad un altro oppioide (n = 283).

Un'analisi di regressione logistica è stata eseguita per identificare un'associazione significativa tra terapia con codeina ed esito della gravidanza.

Un totale di 67982 donne (93,2% del database originale) sono state incluse nell'analisi, di cui solo 2666 (3,9%) avevano utilizzato codeina durante la gravidanza (definito come gruppo delle pazienti esposte). Nel gruppo delle pazienti esposte, 45 donne avevano utilizzato il farmaco da solo e 2621 in combinazione fissa con paracetamolo.

Nessuna differenza significativa è stata riscontrata nel tasso di sopravvivenza dei neonati tra il gruppo delle pazienti esposte (99,4% nati vivi) rispetto al gruppo delle pazienti non esposte (99,2% nati vivi; OR aggiustato 0,9; IC 95% 0,6-1,5), né nel tasso globale di malformazioni congenite complessive (4,9% vs 5,0%; OR 0,9; IC 95% 0,8-1,1), né nel tasso di malformazioni congenite maggiori (2,9% vs 2,9%; OR 0,9; IC 95% 0,7-1,2).

L'assunzione della codeina in un qualsiasi momento della gravidanza è stato associato ad un aumento significativo del rischio di parto cesareo non programmato (12,8% nel gruppo delle pazienti esposte rispetto al 8,9% nel gruppo delle pazienti non esposte; OR 1,3, IC 95% 1,1-1,5), di parto cesareo programmato (rispettivamente, 7,4% vs 5,0%; OR 1,4, IC 95% 1,2-1,7) e di emorragia post-parto (rispettivamente, 18,3% vs 14,5%; OR aggiustato 1,2, CI 95% 1,1-1,4).

Analizzando nello specifico l'effetto dell'assunzione di codeina in relazione al trimestre di gravidanza, è stato osservato un aumentato rischio di parto cesareo programmato dopo l'esposizione nel primo (7,3%; OR aggiustato 1,4, IC 95% 1,1-1,7), nel secondo (7,5%; OR aggiustato 1,5, IC 95% 1,2-1,8), e nel terzo trimestre (8,9%; OR 1,6, IC 95% 1,3-2,0).

L'impiego della codeina nel terzo trimestre è stato, inoltre, associato ad un aumentato rischio di parto cesareo non programmato (15,1%; OR aggiustato 1,5, IC 95% 1,3-1,8) e di emorragia post-parto (20,3%; OR aggiustato 1,3, IC 95% 1,1-1,5). Una sub-analisi degli effetti della codeina a seconda della durata ha rivelato che l'utilizzo del farmaco per più di 14 giorni è stato significativamente associato a parto cesareo programmato (OR aggiustato 3,2, IC 95% 1,3-7,9). Non è stata, infine, rilevata alcuna correlazione dose-effetto per rischio di emorragia post-parto.

L'associazione tra aumentato rischio di parto cesareo è significativo anche dopo correzione statistica e per eventuali fattori di confondimento quali, per esempio, l'alto peso alla nascita, placenta previa, ecc. E' stata anche osservata una correlazione dose-effetto tra l'assunzione di codeina e parto cesareo programmato.

Come sottolineato dagli stessi autori, è molto probabile che l'associazione tra codeina e aumentato rischio di parto cesareo programmato dipenda dalle condizioni cliniche sottostanti. Infatti, il 30% delle donne esposte soffriva di malattie croniche, come artrite, lupus eritematoso sistemico, fibromialgia, rispetto al 3% delle donne non esposte. Molte di queste condizioni patologiche sono, infatti, associate di per sé ad un aumentato rischio di parto cesareo programmato. Al contrario, non si può escludere una diretta correlazione tra codeina e parto cesareo non programmato e emorragia post-parto.

I risultati dello studio rassicurano sull'assenza di correlazione tra uso di codeina in gravidanza e tasso di sopravvivenza nei neonati o di malformazioni congenite. Tuttavia, è stato osservato un aumentato rischio di parto cesareo, di parto cesareo non programmato e di emorragia post-parto, gli ultimi due soprattutto nel terzo trimestre di gravidanza.

Nonostante i numerosi punti di forza dello studio, come le dimensioni del campione, l'accuratezza dei dati e l'ampia gamma di informazioni socio-demografiche e cliniche che ha permesso di correggere l'analisi per numerosi fattori di confondimento, non mancano limitazioni. Si devono considerare, ad esempio, il rischio di falsi negativi, un possibile problema

di *under-reporting*, la rarità di alcune complicanze come le malformazioni maggiori. Infatti, non è stato possibile condurre un'analisi sulle specifiche malformazioni a causa del basso potere statistico e non sono stati valutati né il dosaggio, né il preciso momento in cui è avvenuta l'assunzione del farmaco.

**Parole chiave:** codeina, gravidanza, malformazioni fetali.

#### Riferimento bibliografico

Nezvalová-Henriksen K et al. Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:1253-61.

### **Trattamento con insulina detemir o insulina NPH in bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con diabete mellito di tipo 1**

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Un trattamento insulinico intensivo si è dimostrato efficace nel determinare un buon controllo glicemico in adulti e adolescenti affetti da diabete mellito di tipo 1 (DMT1). In bambini pre-adolescenti e particolarmente nella prima infanzia, tale terapia, che potrebbe portare a ottimizzare il controllo glicemico, è associata ad un aumentato rischio di ipoglicemia e aumento di peso. Tuttavia, la terapia insulinica *basal-bolus*, usando le moderne insuline basali e gli analoghi rapidi dell'insulina, ha la potenzialità di offrire un profilo glicemico più fisiologico rispetto alle insuline umane convenzionali, con una maggiore sicurezza. Studi clinici in adulti con DMT1 hanno dimostrato che l'insulina detemir (IDet), un analogo dell'insulina umana ad azione prolungata, comparata con l'insulina NPH (protamina neutra di Hagedorn) ad azione intermedia, comporta una minore variabilità della glicemia a digiuno (FPG, *fasting plasma glucose*), delle ipoglicemie notturne e dell'incremento di peso, con un'emoglobina glicosilata (HbA1c) comparabile. Nonostante questi risultati, l'uso di un analogo basale dell'insulina è approvato solo in bambini di età >6 anni; in bambini più piccoli sono stati condotti pochi studi con analoghi basali dell'insulina e nessuno di questi è stato uno studio clinico randomizzato comparativo tra i nuovi analoghi e le insuline tradizionali.

Obiettivo dello studio è comparare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con IDet e NPH in bambini di età compresa tra 2 e 5 anni affetti da DMT1.

Questo studio è un trial randomizzato (1:1), multinazionale, in aperto, a 2 bracci paralleli, di comparazione tra IDet NPH, della durata di 52 settimane. Sono stati inclusi nello studio bambini con DMT1 diagnosticato almeno 12 mesi prima dell'inclusione nello studio, di età compresa tra 2 e 5 anni, che praticavano terapia insulinica giornaliera a dosi  $\leq 2,0$  U/kg e con HbA1c  $\leq 11\%$ , IDet *naïve* e con un BMI  $\leq 20$  kg/m<sup>2</sup>. I criteri di esclusione sono stati: patologie concomitanti clinicamente rilevanti o funzione renale e epatica compromesse. Lo studio ha previsto un periodo di *screening* di 2 settimane, un periodo di trattamento di 52 settimane con 10 visite programmate e 8 contatti telefonici. I bambini considerati eleggibili sono stati randomizzati ai 2 trattamenti in studio, IDet e insulina NPH che sono state somministrate 1 o 2 volte al giorno, in accordo al regime insulinico pre-trial; entrambi i gruppi hanno utilizzato anche insulina aspart (IAsp) ai pasti principali e abbondanti spuntini. Gli aggiustamenti del dosaggio di insulina sono stati effettuati in relazione alle misurazioni di glicemia (*Plasma Glucose*, PG) con l'obiettivo di ottenere una PG target di 4,0-7,0 mmol/L (72-126 mg/dl). Un bolo di insulina doveva essere praticato al pasto per ottenere una PG post-prandiale di 0,5-11,0 mmol/L (90-198 mg/dl). L'*end-point* primario dello studio è stato rappresentato dai livelli di HbA1c misurati dopo le 52 settimane. HbA1c è stata misurata allo screening per valutare l'eleggibilità e alla randomizzazione; ogni 3 mesi circa (dopo 12, 26, 38 e 52 settimane) sono stati misurati sia HbA1c che FPG. Per il monitoraggio domiciliare della glicemia è stato utilizzato il profilo a 9 punti (SMPG, *nine-point self-measured plasma glucose*) con misurazioni 4-7 giorni prima della randomizzazione e dopo 26 e 52 settimane; queste misurazioni hanno compreso anche la glicemia notturna (NPG, *nocturnal plasma glucose*). Gli episodi glicemici

sono stati classificati in accordo alle linee guida dell'*International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), con suddivisione in 3 gradi (lieve, moderato, severo) in relazione ai livelli glicemici (glicemia <3,6 mmol/L). La misurazione del peso corporeo è stata effettuata ad ogni visita di controllo; il peso corporeo è stato standardizzato attraverso lo score della deviazione standard (SD) al fine di consentire uno scambio di dati tra i bambini di differente età e sesso. Durante lo studio sono stati valutati i parametri di sicurezza inclusi eventi avversi (EA), esami ematologici e biochimici, l'esame obiettivo, la valutazione del *fundus oculi*, la misurazione dell'altezza in centimetri e del peso corporeo. Sono stati valutati un totale di 381 bambini, dei quali 33 sono stati esclusi perché non hanno presentato i criteri di inclusione dello studio (HbA1c >11%). Sono stati randomizzati 348 bambini di cui 82 (23,6%) di età compresa tra 2 e 5 anni: 42 bambini a IDet e 40 a NPH. Sono stati esclusi dallo studio 2 bambini, 1 del gruppo IDet e 1 del gruppo NPH, per il verificarsi di un EA e a causa di una mancata efficacia del trattamento, rispettivamente. Le caratteristiche di base sono risultate simili tra i 2 gruppi: età media 4,3 vs 4,5 anni, durata del diabete 2,2 vs 2,1 anni, unica eccezione è stata la percentuale di femmine nel gruppo IDet (57,1%), risultata leggermente più alta rispetto al gruppo NPH (47,5%). La maggior parte dei bambini praticava un regime insulinico con 2 insuline basali e 3 boli di insulina al giorno (36% dei bambini nel gruppo IDet e 53% in quello NPH) o un regime insulinico con una basale e 3 boli di insulina al giorno (26% dei bambini nel gruppo IDet e 15% in quello NPH). Durante il corso delle 52 settimane, l'HbA1c si è mantenuta stabile in entrambi i gruppi di trattamento (IDet: HbA1c 8,2% al basale vs 8,1% a 1 anno; NPH: HbA1c 8,1% al basale vs 8,3% a 1 anno). I livelli medi di FPG osservati sono diminuiti in entrambi i gruppi (IDet: -1,00 mmol/L e NPH: -0,45 mmol/L) ma gli effetti sono stati maggiori in chi ha ricevuto IDet. In entrambi i gruppi, i valori medi SMPG sono diminuiti e le medie delle glicemie prima di colazione sono risultate più basse nel gruppo IDet rispetto a NPH; anche la glicemia notturna è diminuita lievemente nel gruppo IDet ma senza cambiamenti nel gruppo NPH. Un maggior numero di bambini nel gruppo IDet (47,6%) rispetto al gruppo NPH (35%) ha raggiunto il target di PG prima di colazione [4,0-7,0 mmol/L (72-126 mg/dl)], mentre una percentuale simile di bambini ha raggiunto il target di PG prima di cena (IDet: 21,4% vs NPH: 22,5%) e di NPG (IDet: 90,5% e NPH: 85%). Come si attendeva in bambini in crescita, la dose media giornaliera di IDet e NPH è stata aumentata durante lo studio. Il rapporto (IDet/NPH) della dose media giornaliera di insulina alle fine dello studio è stato 1,09 (0,47/0,43 U/kg) per l'insulina basale e 1,05 (0,50/0,48 U/kg) per l'insulina in bolo. Al basale, 14 bambini erano in regime terapeutico con una somministrazione giornaliera di IDet e alla fine dello studio si sono ridotti a 9. La percentuale di bambini con episodi ipoglicemici è stata simile tra i 2 gruppi, ma i bambini trattati con IDet hanno presentato un numero inferiore di episodi rispetto al gruppo NPH. Sono stati riportati 2072 episodi ipoglicemici per 40 bambini (95%) del gruppo IDet e 3050 per 39 bambini (98%) del gruppo NPH. Non è stato riportato nessun episodio ipoglicemico severo per il gruppo IDet, mentre 6 episodi (in 3 bambini) sono stati riportati per il gruppo NPH. Il tasso medio (episodi per paziente/anno per esposti) di ipoglicemia è stato più basso con IDet per il totale degli eventi ipoglicemici (50,6 vs 78,3) e degli episodi notturni (8,0 vs 17,4). Lo score della SD del peso corporeo osservato è stato più basso con IDet che con NPH, ed è lievemente diminuito se comparato ad un lieve aumento nel gruppo NPH. I cambiamenti osservati nello score della SD del peso corporeo standardizzato per età e sesso sono stati -0,17 con IDet e 0,03 con NPH. Una percentuale lievemente più bassa di soggetti ha riportato AEs con IDet rispetto a NPH (69,0 vs 77,5). Nessuno di questi eventi è stato severo con IDet e per la maggior parte la correlazione con il farmaco in studio è stata considerata improbabile, mentre 3 eventi severi (in 3 bambini) sono stati riportati per NPH. Il tasso (numero di eventi/1000 esposizioni anno) di AEs con IDet (2949) è stato più basso che con NPH (4324). Sono stati riportati 5 EA seri (EAS) per 5 bambini (12%) nel gruppo IDet e 7 EAS per 6 bambini (15%) nel gruppo NPH. Il tasso di EAS è stato più basso con IDet (122/1000 esposizioni anno) comparati con NPH (179/1000 esposizioni anno). I più comuni SAEs sono stati le infezioni (gastroenteriti) e i disordini gastrointestinali (dispepsia) in entrambi i gruppi di trattamento. Inoltre, è stato riportato un caso di inadeguato controllo del DMT1 nel gruppo IDet e 2 casi di ipoglicemia con perdita di coscienza nel gruppo NPH. Nello studio non è stato riportato alcun decesso.

Questo studio ha dimostrato la praticità e la sicurezza di una terapia insulina *basal bolus* anche in questo gruppo di età. Un regime insulinico ideale in bambini piccoli dovrebbe essere flessibile e allo stesso tempo proteggere dalle ipoglicemie e da un inappropriato incremento di

peso. IDet in combinazione con gli analoghi rapidi dell'insulina, sembrerebbe rispondere a queste esigenze. Tuttavia, per avvalorare i risultati di questo studio, sono necessari trials di conferma su larga scala.

La terapia con IDet in bambini con DMT1 di età compresa tra 2 e 5 anni è sicura ed efficace, comporta un controllo glicemico simile a quello ottenuto con NPH e una maggiore riduzione in FPG. I bambini in trattamento con IDet hanno presentato meno ipoglicemie, un minor incremento indesiderato di peso e un minor numero di AEs rispetto a quelli trattati con NPH.

**Parole chiave:** insuline, bambini con DMT1, studio randomizzato.

**Conflitti di interesse:** lo studio è stato finanziato da Novo Nordisk. Un autore è dipendente della Novo Nordisk, mentre altri autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di Novo Nordisk.

**Riferimenti bibliografici:** Thalange N et al. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 yr with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2011 Nov;12(7):632-641.

### Acquisizione di nuovi Dispositivi Medici dopo l'istituzione della Commissione MEOC (Medical Economic Outcome Committee) nella Sanità Statunitense

A cura del Dott. Dario Botti

L'assistenza sanitaria negli Stati Uniti è nota per la continua innovazione e ideazione di nuovi dispositivi medici e tecniche atti a migliorare *in toto* la degenza e la cura dei pazienti. Parte di questa innovazione sta nel rapido sviluppo e nell'introduzione di nuovi impianti e dispositivi.

Nel momento in cui queste nuove tecniche entrano in commercio, gli ospedali e i clinici devono determinare quali di questi dispositivi dovrebbe essere introdotto nella realtà ospedaliera.

Normalmente la decisione di inserire in prontuario ospedaliero un nuovo dispositivo è basata sul desiderio del clinico e sul beneficio aggiunto che potrebbe addurre al paziente, di conseguenza l'aspetto economico è spesso lasciato in secondo piano, anche se per chi ha un ruolo chiave nella scelta dei dispositivi di nuova introduzione è molto importante avere coscienza del costo che la nuova tecnica o il nuovo dispositivo possono determinare nella pratica.

I reparti di chirurgia ortopedica, neurochirurgia, cardiocirurgia e radiologia, chirurgia toracica sono i maggiori utilizzatori di dispositivi medici. Una percentuale che varia dal 30% all'80% dei rimborsi che un ospedale riceve è relativa ad impianti ortopedici: protesi d'anca e di ginocchio sono costate agli ospedali statunitensi circa 11 miliardi di \$ nel 2004 e sono costate a Medicare 5 miliardi di \$ nel 2005.

Ma come individuare qual è il valore aggiunto di un dispositivo rispetto ad un altro?

Molto calzante è utilizzare la definizione di valore come qualità diviso costi: in questo modo il prezzo di un nuovo dispositivo non può essere maggiore del precedente se non offre qualche cosa di più, allo stesso tempo un dispositivo equivalente ad uno già in commercio può essere competitivo se viene offerto ad un prezzo minore.

Gli ospedali sono soggetti a diverse sfide nell'acquisto di dispositivi ed impianti, prima di tutto perché gli interessi dell'ospedale e del clinico non sono gli stessi. I rimborsi di Medicare per protesi ortopediche sono aumentati del 27% dal 1991 al 2008, mentre il prezzo medio di un impianto totale di protesi d'anca è aumentato almeno del 132%. Una possibilità di allineare gli interessi di clinico e ospedale potrebbe essere condividere il risparmio ottenuto con una scelta ben fatta. La condivisione del risparmio non si deve tradurre necessariamente in un incentivo economico, ma, piuttosto, in un reinvestimento del risparmio in nuove risorse per le camere operatorie, il personale o fondi per la ricerca.

La seconda sfida che gli ospedali fronteggiano è stabilire e determinare con cura i rapporti fra clinici e industria farmaceutica, per meglio definire l'acquisto di nuovi dispositivi scegliendo, se necessario, di avvalersi di un'equipe di professionisti esterni all'azienda.

La terza sfida sta nella mancanza di trasparenza che porta all'inflazione dei prezzi. Questa lacuna potrebbe essere la causa che porta ad una variabilità stimata attorno al 60% dei 112 miliardi spesi all'anno dagli ospedali statunitensi per i dispositivi medici. Nonostante questo gli

ospedali possono avere una posizione molto forte nella scelta della ditta, cosa che può permettere loro di essere meglio informati e negoziare prezzi più bassi.

La quarta sfida sta nell'introduzione di nuove tecnologie nella pratica senza alcuna evidenza clinica. Molti nuovi dispositivi sono immessi in commercio passando dall'FDA, che richiede alla ditta commercializzante di dimostrare solo l'equivalenza, non la superiorità, di un impianto o un dispositivo. Gli ospedali hanno però la necessità di superare questo problema sviluppando capacità organizzative in grado di valutare e fronteggiare il potenziale aumento dei costi e della qualità dei dispositivi proposti come "innovativi".

Alla luce di queste considerazioni nell'agosto 2008 è stata istituita una commissione per il *Technology Assessment*. Prima di questa commissione la decisione relativa all'inserimento in prontuario dei dispositivi veniva effettuata da un comitato senza una rappresentanza medica. Questo poteva portare ad una disfunzione del sistema, perché poteva non rispondere alle necessità dei clinici o delle istituzioni.

Lo scopo della commissione MEOC si traduce in un processo guidato dal clinico che segue e utilizza criteri dell'*Evidence-based Medicine* e metodologie finanziariamente responsabili per l'inserimento o il consolidamento di nuovi articoli, dispositivi e tecniche nell'ospedale per fornire il livello di qualità più alto nella cura dei pazienti.

L'istituzione ha creato due comitati per la divisione dei compiti, uno per le sottospecialità chirurgiche e uno per le specialità cardiologiche e radiologiche, entrambe sia per adulti che per bambini. I clinici sono arruolati da medici coordinatori che hanno l'intento di avere nel comitato specialisti clinicamente attivi e a conoscenza dei processi di *Evidence-based Medicine*.

Ogni commissione si riunisce mensilmente ed è composta da 10 specialisti e da 6 amministratori.

Gli obiettivi sono clinici ed economici: se gli obiettivi clinici includono facilitazioni nell'inserimento di dispositivi e tecniche sicuri ed efficaci per migliorare la cura del paziente, gli obiettivi economici stanno nello sviluppo di un processo che sia trasparente e che includa valutazioni costo-efficacia, impatto economico, rapporti qualitativi da parte dei clinici, standardizzazione delle procedure e identificazione di rimborso per i dispositivi di nuovo inserimento.

I clinici che desiderano utilizzare un nuovo prodotto devono inviare una richiesta on-line sia se intendono effettuare uno studio o se intendono inserire il dispositivo in prontuario *ex-novo*, il tutto sempre confrontato con il dispositivo/metodica già in uso. Prima della riunione della commissione vengono distribuiti degli articoli relativi al dispositivo fra tutti i membri valutatori. La commissione ottiene inoltre informazioni da fonti esterne. ([www.ecri.org](http://www.ecri.org), [www.advisory.com](http://www.advisory.com)).

L'intento è inoltre quello di non focalizzarsi troppo sull'aspetto economico, ma di considerare anche i vantaggi innovativi di certi prodotti, condizioni dei pazienti e potenziale di miglioramento nella cura. C'è quindi un aperto scambio di domande al clinico che ha inoltrato la proposta, il tutto sempre senza la presenza della ditta commercializzante.

La commissione tiene quindi una discussione a porte chiuse e vota. Ci può essere un'approvazione temporanea per 6 mesi o un anno con la richiesta di nuova istanza in comitato e anche una sorta di "appello" se la domanda non viene accolta. Negli ultimi 2 anni la commissione ha approvato il 92% delle domande, il 5% approvate con restrizioni e per il 3% dei casi ha rigettato la proposta.

Questo sistema è stato di beneficio per 2 motivi.

Per prima cosa la commissione è stata in grado di risparmiare nelle categorie di dispositivi più costose. I prezzi sono scesi dall'11% fino al 26% rispetto ai costi iniziali, riuscendo così a risparmiare 8,7 milioni di \$ all'anno negli ultimi due anni.

La cosa più importante è stata però permettere un approccio trasparente e collaborativo in merito alle decisioni intraprese.

L'istituzione di una commissione per il Technology Assessment che valuta nuove tecniche e dispositivi medici da introdurre nella realtà ospedaliera può diminuire la spesa ospedaliera e standardizzare molte procedure.

In conclusione il successo di questa commissione sta nello sviluppo di un sistema razionale per l'acquisizione di una nuova tecnica o di un nuovo dispositivo, nell'aumento della conoscenza relativa a dispositivi/metodiche supportati dalla letteratura, nel comprendere

l'impatto economico prima di acquisire un nuovo prodotto e nel risparmiare più di 8 milioni di \$ a beneficio delle istituzioni.

**Parole chiave:** Dispositivi medici, Commissione MEOC, Evidence-based Medicine

**Conflitto di interessi:** Gli autori dichiarano di non aver percepito alcun compenso da ditte farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico**

Obremesky et al. Value-based Purchasing of medical Devices. Clin Orthop Relat Res 2011, Epub ahead of print. PMID: 22033872.

**Determinazione dei prezzi di vendita dei dispositivi medici con copertura incerta – un approccio modellistico**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Questo studio, effettuato da autori inglesi, affronta il problema della determinazione del prezzo di un nuovo dispositivo medico in vista di futuri finanziamenti, tenendo in considerazione che i venditori e i produttori sono sempre più consci che l'acquisto di un nuovo dispositivo da parte del sistema sanitario avviene solo se percepito come rapporto qualità/prezzo favorevole. Infatti, il valore di un prodotto per il sistema sanitario risulta o dal bilancio tra i costi e i benefici, inteso come classica analisi costo-efficacia, o può essere guidato da considerazioni più strettamente economiche in termini di costi. Inoltre, la decisione di finanziamento non si traduce sempre nella garanzia di utilizzazione della tecnologia in questione: il venditore potrebbe scontrarsi con una deflessione della curva della domanda anche dopo che il finanziamento è stato negoziato.

L'incertezza del finanziamento ha diverse origini, dalle prestazioni del nuovo dispositivo alla percezione del valore economico dei suoi benefici, e comunque subisce l'influenza di decisioni politiche e considerazioni di equità. Pertanto, non è sempre facile effettuare delle previsioni realistiche e nasce la necessità di sviluppare modelli predittivi dei prezzi di vendita che permettano di scegliere se portare avanti o abbandonare il lancio del prodotto.

Gli autori hanno quindi sviluppato un modello Bayesiano che, partendo da un prezzo massimo al quale il dispositivo dovrebbe essere finanziato, tiene in considerazione il contesto organizzativo in cui la decisione di finanziamento deve essere effettuata.

Il modello quindi fornisce sia un mezzo per ricavare un prezzo ottimale là dove è possibile effettuare un'ipotesi di copertura finanziaria, sia un modello per proporre politiche economiche quando non è possibile effettuare ipotesi a priori.

L'analisi si fonda sul tradizionale obiettivo di massimizzare il profitto atteso dalle future transazioni e implicitamente assume che il futuro dell'azienda non dipenda dal successo del nuovo prodotto. Gli autori evidenziano che quando il massimo valore atteso del prezzo rimborsabile è sufficiente a coprire il costo unitario, il modello è in grado di fornire una soluzione formale. In caso contrario, il venditore o andrà incontro a perdite, o dovrà presentare il prodotto ad un prezzo inaccettabilmente alto o dovrà abbandonare il lancio del prodotto.

Questa analisi, che parte dal presupposto che il ciclo di sviluppo sia negoziato allo stadio finale, senza l'abbandono del progetto, rappresenta un strumento per analizzare le politiche dei prezzi proposti quando non è disponibile nessuna specificazione dell'incertezza.

**Conflitto di interesse:** nessuno

**Parole chiave:** dispositivi medici, rimborsabilità, modello Bayesiano

**Riferimento bibliografico:**

Girling AJ et al., Pricing of medical devices under coverage uncertainty—a modelling approach. Health Econ. 2011 Oct 20. doi:10.1002/heh.1807.

**SIF FARMACI IN EVIDENZA**

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008

[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 Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

<http://edicola.sifweb.org/>

**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

<http://edicola.sifweb.org/edicola/farmaci/pagina/archivio>

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

**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); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

## DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([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.

---

---