



Newsletter numero 102 del 01.06.2012

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

- Lenalidomide dopo trapianto di cellule staminali per il mieloma multiplo
- Terapia di mantenimento con lenalidomide dopo trapianto di cellule staminali in pazienti affetti da mieloma multiplo
- Effetti avversi oculari in seguito a trattamento sistemico con isotretinoina
- Vaccinazione contro il papilloma virus umano nei maschi adolescenti: l'Australia come modello di studio
- Gli ACE-inibitori riducono la mortalità nell'ipertensione: una metanalisi di RCT sugli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone condotta su 158.998 pazienti
- Uso di metamfetamina e schizofrenia: uno studio di coorte su popolazione, in California
- Efficacia e sicurezza di tapentadolo a rilascio prolungato nel trattamento del dolore lombare grave cronico con o senza componente neuropatica: risultati di uno studio open-label di fase IIIb
- Controllo metabolico e rischio di ipoglicemia durante il primo anno di trattamento insulinico intensivo nel diabete di tipo 2: revisione sistematica e meta-analisi.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Caratteristiche cliniche ed esiti di endocarditi infettive in pazienti con dispositivi cardiaci impiantabili (CDIE)
- Terapia con le pompe per l'infusione dell'insulina nel diabete mellito di tipo 1
- Insorgenza di trombosi con l'uso di stent medicati e stent metallici: le evidenze di un'ampia e dettagliata metanalisi "a rete"

Lenalidomide dopo trapianto di cellule staminali per il mieloma multiplo

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

L'obiettivo del trattamento del mieloma multiplo, quale la remissione completa della malattia e il prolungamento della sopravvivenza, è generalmente raggiunto con combinazioni terapeutiche. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe viene spesso utilizzato dopo la chemioterapia di induzione per migliorare la risposta o rafforzare la remissione completa. Tuttavia, poiché la maggior parte dei pazienti con mieloma multiplo ha recidive di malattia o progressione dopo il trapianto, risultano fondamentali le terapie di mantenimento per prolungare la remissione completa e prevenire le recidive o la progressione della malattia. Per tale scopo sono stati utilizzati farmaci, quali melfalan a basse dosi, interferone alfa e glucocorticoidi, ma il loro impiego a lungo termine è stato limitato dalla tossicità e dalla modesta efficacia; così come per talidomide, il cui impiego a lungo termine, a fronte di una buona efficacia, è stato limitato da importanti effetti tossici. Lenalidomide, farmaco immunomodulatore somministrato per via orale, è una molecola interessante per l'impiego a lungo termine dato il suo favorevole profilo di tossicità.

Determinare, in questo studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, se una terapia con lenalidomide sia in grado di prolungare il tempo prima della progressione della malattia in pazienti con mieloma multiplo sottoposti a una terapia di induzione e ad un singolo trapianto di cellule staminali.

Endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale, la risposta dopo il trapianto e la fattibilità di una somministrazione a lungo termine.

Erano eleggibili per lo studio i pazienti con mieloma multiplo e di età compresa fra i 18 e i 70 anni. Altri criteri di inclusione erano: un *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* di 0 o 1 (su una scala da 0 a 5, 0 indica che il paziente è completamente attivo e 1 indica che il paziente non è in grado di svolgere attività fisica intensa), malattia sintomatica con necessità di trattamento (stadio Durie-Salmon $\geq 1^*$), qualsiasi regime terapeutico di induzione della durata da 2 a 12 mesi, malattia stabile o risposta marginale, parziale o completa nei primi 100 giorni dopo il trapianto di cellule staminali e adeguata funzionalità polmonare, cardiaca e renale. Erano criteri di esclusione: condizioni gravi coesistenti, tra cui diabete scompensato, infezioni gravi, disfunzioni del sistema immunitario e gravidanza. I pazienti sono stati quindi randomizzati a lenalidomide o a placebo dopo 100-110 giorni dal trapianto. *Endpoint* primario era il tempo alla progressione, definito come il tempo prima della progressione della malattia o la morte per qualsiasi causa dopo il trapianto.

Dei 568 pazienti arruolati nello studio, 460 sono stati assegnati in modo casuale ai due gruppi: 231 al gruppo lenalidomide e 229 al gruppo placebo. I due gruppi presentavano caratteristiche confrontabili per quanto riguarda età, sesso, stadio della malattia e livelli sierici di β_2 -microglobulina; la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto una terapia di induzione con lenalidomide, talidomide o bortezomib o una combinazione dei tre farmaci.

Al 17 dicembre 2009, dopo un *follow-up* mediano di 18 mesi, 47 dei 231 pazienti del gruppo lenalidomide (20%) rispetto ai 101 dei 229 pazienti del gruppo placebo (44%) hanno avuto progressione di malattia o sono deceduti ($p < 0,001$). L'HR per il rischio di progressione o morte per qualsiasi causa è stato di 0,37 (IC 95% 0,26-0,53), indicando una riduzione del 63% del rischio di progressione di malattia o morte tra i pazienti del gruppo lenalidomide. Il tempo mediano alla progressione è stato di 39 mesi nel gruppo lenalidomide e 21 mesi nel gruppo placebo ($p < 0,001$). A questa data, l'*endpoint* primario (tempo alla progressione) era stato raggiunto e quindi lo studio è stato aperto in modo che i pazienti del gruppo placebo potessero passare a lenalidomide (*crossover*). Dei 128 pazienti del gruppo placebo senza progressione di malattia, 86 hanno iniziato la terapia con lenalidomide. Al 31 ottobre 2011, al *follow-up* mediano di 34 mesi, 86 dei 231 pazienti del gruppo lenalidomide (37%) rispetto ai 132 dei 229 pazienti del gruppo placebo (58%) hanno avuto progressione di malattia o sono deceduti (HR 0,48 IC 95% 0,36-0,63). Il tempo mediano prima della progressione è stato di 46 mesi nel gruppo lenalidomide e 27 mesi nel gruppo placebo ($p < 0,001$). Un totale di 35 pazienti del gruppo lenalidomide (15%) e 53 pazienti del gruppo placebo (23%) sono deceduti ($p = 0,03$). La sopravvivenza globale a 3 anni è stata dell'88% (IC 95% 84-93) tra i pazienti del gruppo

lenalidomide e dell' 80% (IC 95% 74-86) tra i pazienti del gruppo placebo (HR 0,62 IC 95% 0,40-0,95).

Per quanto riguarda gli eventi avversi dopo la randomizzazione (fino a febbraio 2012), quelli ematologici di grado 3 o 4 si sono verificati maggiormente nei pazienti nel gruppo lenalidomide rispetto a quelli nel gruppo placebo ($p < 0,001$); in particolare, un maggior numero di pazienti nel gruppo lenalidomide ha avuto neutropenia di grado 3 o 4. Non si sono verificati eventi avversi ematologici di grado 5. Nel gruppo lenalidomide si sono inoltre registrati più eventi avversi non ematologici di grado 3 rispetto al gruppo placebo ($p < 0,001$). Un totale di 23 dei 231 pazienti del gruppo lenalidomide ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi. Due dei 143 pazienti del gruppo placebo che non sono passati a lenalidomide e 5 degli 86 pazienti del gruppo placebo che sono passati a lenalidomide hanno interrotto la terapia a causa di eventi avversi. Dopo la randomizzazione, tra i 231 pazienti del gruppo lenalidomide sono stati diagnosticati 8 nuovi tumori ematologici e 10 tumori solidi (3,5% e 4,3%, rispettivamente). Nei 229 pazienti del gruppo placebo i nuovi tumori ematologici e solidi sono stati rispettivamente 1 (0,4%) e 5 (2,2%). Il tempo mediano alla diagnosi di un tumore ematologico e solido dopo la randomizzazione è stato rispettivamente di 28 mesi (*range* 12-46) e 15 mesi (*range* 3-51) per il gruppo lenalidomide e, rispettivamente, di 30 mesi e 21 mesi (*range* 6-34) per il gruppo placebo.

La sopravvivenza libera da eventi è stato un *endpoint post hoc* per valutare l'influenza di nuovi tumori primari sul tempo di progressione osservato e sulla sopravvivenza globale. A partire dal 31 ottobre 2011, un totale di 92 dei 231 pazienti del gruppo lenalidomide (40%) rispetto a 133 dei 229 pazienti del gruppo placebo (58%) hanno avuto progressione di malattia o sono deceduti o hanno ricevuto una diagnosi di un nuovo tumore primario ($p < 0,001$), con un HR di 0,53 (IC 95% 0,41-0,69) e indicando quindi una riduzione del 47% del rischio tra i pazienti del gruppo lenalidomide. La sopravvivenza mediana libera da eventi è stata di 43 mesi tra i pazienti del gruppo lenalidomide e di 27 mesi tra i pazienti del gruppo placebo. L'incidenza cumulativa di un nuovo tumore primario è stata più alta tra i pazienti del gruppo lenalidomide rispetto ai pazienti del gruppo placebo ($p = 0,008$), a fronte però di una minore incidenza cumulativa di progressione di malattia e di morte ($p < 0,001$ e $p = 0,002$ rispettivamente).

L'impiego di lenalidomide come terapia di mantenimento del mieloma multiplo dopo 100 giorni dal trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe è associato ad una maggiore incidenza di tossicità e di nuovi tumori, tuttavia i benefici osservati per quanto riguarda l'aumento del tempo alla progressione della malattia e la sopravvivenza globale sono considerevoli. In particolare, questi benefici sono stati osservati soprattutto nei pazienti ai quali lenalidomide era stata somministrata precedentemente come terapia di induzione.

Conflitto di interesse: alcuni autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da Aziende Farmaceutiche.

Parole chiave: lenalidomide, mieloma multiplo, trapianto di cellule staminali autologhe, trial randomizzato.

Referenze bibliografiche:

McCarthy PL et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366:1770-1781.

Note:

* La classificazione di Durie and Salmon (1975) divide i pazienti in tre stadi secondo la gravità dell'anemia, la calcemia, la estensione delle lesioni osteolitiche e i livelli della componente monoclonale. In più i pazienti sono ulteriormente suddivisi in due sottoclassi A e B a seconda della funzionalità renale

Terapia di mantenimento con lenalidomide dopo trapianto di cellule staminali in pazienti affetti da mieloma multiplo

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali rappresenta il trattamento standard per i pazienti di età inferiore a 65 anni con nuova diagnosi di mieloma

multiplo. In caso di recidiva, al fine di controllare nuovamente la malattia si può praticare una terapia di mantenimento con interferone (con o senza glucocorticoidi). Tuttavia, gli effetti tossici associati all'uso di tale approccio possono essere significativi; pertanto, recentemente, come terapia di mantenimento, è stata impiegata la talidomide. Pur avendo portato ad un aumento della sopravvivenza, l'uso a lungo termine della talidomide è associato ad un'alta incidenza di neuropatia di grado severo. La lenalidomide è un derivato della talidomide ma mostra, rispetto a quest'ultima, una minore tossicità e una maggiore potenza. E' un farmaco assunto per via orale ed è anch'esso efficace nel trattamento del mieloma.

Questo studio clinico di fase III ha valutato l'efficacia della lenalidomide rispetto al placebo nella terapia di mantenimento dopo trapianto autologo di cellule staminali in pazienti affetti da mieloma multiplo.

Lo studio clinico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco e di fase III è stato condotto dal luglio 2006 all'agosto 2008 presso 77 Centri in Francia, Belgio e Svizzera, dove sono stati arruolati pazienti di età <65 anni e affetti da mieloma multiplo (non progredito nell'intervallo di tempo tra il primo trapianto autologo di cellule staminali, eseguito nei precedenti 6 mesi, e la randomizzazione). I criteri di eleggibilità prevedevano anche la presenza di livelli di ALT e AST <3 volte il limite superiore previsto, di bilirubina ematica <35 µmol/L, di creatinina ematica <160 µmol/L, conta assoluta dei neutrofili $\geq 1.000 \text{ mm}^3$ e conta piastrinica > 75.000 mm^3 . Le donne in età fertile erano eleggibili se non in stato gestazionale prima dell'arruolamento e disposte ad assumere una terapia contraccettiva e a sottoporsi al test di gravidanza ogni mese fino a 4 settimane dopo la sospensione del trattamento in studio. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento di consolidamento con lenalidomide alla dose di 25 mg/die dal 1° al 21° giorno per 2 cicli di terapia da 28 giorni e successivamente randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere o una terapia di mantenimento con lenalidomide al dosaggio di 10 mg/die per i primi 3 mesi e aumentato a 15 mg se tollerato o una terapia di mantenimento con placebo. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia, all'insorgenza di un livello di tossicità inaccettabile o alla revoca del consenso.

L'end point primario ha riguardato la sopravvivenza libera da progressione, mentre gli end point secondari erano rappresentati da: la percentuale di risposta, la sopravvivenza libera da evento e la sopravvivenza complessiva. La risposta al trattamento e la progressione della patologia sono stati valutati in accordo ai Criteri Internazionali di Risposta Uniformi per il Mieloma Multiplo (*International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*). I campioni ematici e delle urine a 24 ore sono stati raccolti ogni 4 settimane dalla randomizzazione fino alla progressione della malattia. E' stato, inoltre, previsto un *follow-up* ogni mese per verificare lo stato di sopravvivenza dei pazienti con progressione della malattia.

La grandezza del campione è stata calcolata assumendo che la sopravvivenza libera da progressione fosse del 37,5% nel gruppo placebo e del 50% nel gruppo lenalidomide. Per calcolare una differenza statisticamente significativa tra i gruppi, lo studio doveva avere una potenza del 85% (*long-rank test*), un HR di 1,42 e un livello di significatività di 0,025 (livello alfa di 0,024). Al raggiungimento del 60% del numero totale di eventi (n=180) si richiedeva un'analisi ad interim. Nel gennaio 2010, è stata effettuata l'analisi ad interim dei dati raccolti fino al 7 luglio 2010 (data di *cutoff*) secondo un disegno in aperto, con la divulgazione dei risultati preliminari ai pazienti in studio. Per la valutazione dell'efficacia, è stata effettuata un'analisi *intention-to-treat*, mentre il tempo al *follow-up* è stato stimato mediante il metodo Kaplan-Meier.

Un totale di 614 pazienti sono stati randomizzati a ricevere una terapia di mantenimento con lenalidomide (n=307) o placebo (n=307). Sei pazienti (1 nel gruppo lenalidomide e 5 nel gruppo placebo) non hanno ricevuto alcun trattamento in studio, mentre 37 pazienti (16 nel gruppo lenalidomide e 21 nel gruppo placebo) non hanno ricevuto il trattamento di consolidamento prima della terapia di mantenimento.

Il trattamento di consolidamento con lenalidomide (somministrato a 577 pazienti) ha migliorato la percentuale di risposta completa o parziale: 69% dopo tale trattamento vs 58% prima di tale trattamento. La percentuale di risposta parziale o completa alla terapia di mantenimento con lenalidomide è risultata migliore in confronto al placebo (p = 0,009).

A luglio 2010, il periodo di *follow-up* medio è stato di 30 mesi; 264 pazienti presentavano una progressione della malattia (104 nel gruppo lenalidomide e 160 nel gruppo placebo). La

sopravvivenza libera da progressione era di 41 mesi nel gruppo lenalidomide e 23 mesi nel gruppo placebo (HR=0,50; $p < 0,001$). La sopravvivenza libera da progressione a 3 anni era del 59% nel gruppo lenalidomide e del 35% nel gruppo placebo (HR=0,50; $p < 0,001$); tale beneficio si osservava in tutti i sottogruppi: quelli con una buona risposta al tempo della randomizzazione (64% vs 49%; $p < 0,006$) e quelli che non l'avevano (51% vs 18%; $p < 0,001$), con microglobulina B₂ ≤ 3 mg/L (71% vs 41%; $p < 0,001$) e ≥ 3 mg/L (50% vs 29%; $p < 0,001$) e quelli con o senza anomalie citogeniche (rispettivamente 53% vs 24%; $p < 0,001$ e 67% vs 44%; $p < 0,001$).

Ad ottobre 2011, il periodo medio di *follow-up* era di 45 mesi dalla randomizzazione e 55 mesi dalla diagnosi. La probabilità di sopravvivenza libera da progressione a 4 anni dalla randomizzazione era del 43% nel gruppo lenalidomide e del 22% nel gruppo placebo (HR=0,50; $p < 0,001$); nel primo gruppo sono deceduti 79 pazienti (26%) e nel secondo 73 (24%) (HR=1,06; $p = 0,70$). La percentuale di sopravvivenza complessiva a 4 anni dalla randomizzazione era simile tra i due gruppi (73% nel gruppo lenalidomide e 75% nel gruppo placebo; a 3 anni: 80% vs 84%, HR=1,25; $p = 0,29$). Alla fine del periodo considerato, in 124 pazienti del gruppo lenalidomide si è avuto un peggioramento della malattia e 108 pazienti sintomatici hanno ricevuto una seconda linea di trattamento: lenalidomide (16 pz), bortezomib (54 pz), talidomide (5 pz), bortezomib + talidomide (10 pz) o chemioterapia senza nuovi farmaci (23 pz). In 199 pazienti del gruppo placebo è stata osservata una progressione della patologia con 173 pazienti sintomatici che hanno ricevuto una seconda linea di trattamento: lenalidomide (90 pz), bortezomib (30 pz), talidomide (7 pz), bortezomib + talidomide (27 pz) o chemioterapia senza nuovi farmaci (19 pz).

Al luglio 2010, 83 pazienti (27%) nel gruppo lenalidomide e 44 (15%) nel gruppo placebo hanno interrotto il trattamento di mantenimento per insorgenza di eventi avversi. La percentuale di neuropatia periferica di grado 3 e 4 era bassa e simile (circa l'1%) in entrambi i gruppi, mentre gli eventi tromboembolici sono stati riportati più di frequente nel gruppo lenalidomide che nel gruppo placebo (6% vs 2%; $p = 0,01$), così come gli eventi ematologici di grado 3 e 4 (58% vs 23%; $p < 0,001$). Quest'ultimi eventi erano trattabili aggiustando il dosaggio, senza la necessità di somministrare il fattore umano stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) o la profilassi antibiotica. Ad ottobre 2011, un aumento dell'incidenza di un secondo tumore primitivo è stato osservato nel gruppo lenalidomide. Infatti, nel gruppo lenalidomide sono stati segnalati 32 tumori primitivi secondari al mieloma multiplo in 26 pazienti, mentre 12 tumori in 11 pazienti nel gruppo placebo. L'incidenza dei secondi tumori primitivi era di 3,1 per 100 anni-paziente nel gruppo del farmaco in studio rispetto a 1,2 per 100 anni-paziente nel gruppo placebo ($p = 0,002$). La sopravvivenza libera da eventi a 4 anni era del 39% nel gruppo lenalidomide e del 20% nel gruppo placebo ($p < 0,001$).

Lo studio ha mostrato che la terapia di mantenimento con lenalidomide dopo trapianto di cellule staminali migliora in maniera significativa la sopravvivenza libera da progressione e libera da eventi in pazienti con mieloma multiplo, senza, tuttavia, un miglioramento della sopravvivenza complessiva. Il suo uso è associato ad un incremento della mielotossicità, del rischio di tromboembolismo e di secondi tumori primitivi.

Secondo gli autori, tali dati, seppur positivi, sottolineano la necessità di soppesare sempre i benefici e i rischi qualora si intraprenda la terapia di mantenimento con lenalidomide.

Di recente, altri 2 studi clinici hanno valutato l'efficacia della terapia di mantenimento con lenalidomide: in un primo studio (McCarthy PL et al.) la lenalidomide è stata confrontata, come nello studio di Attal et al., con placebo in pazienti sottoposti a trapianto, mentre in un altro (Palumbo A et al.) i pazienti, che non erano eleggibili al trapianto, sono stati trattati prima con melfalan/prednisone/lenalidomide e poi randomizzati a lenalidomide o placebo (*NdR: verrà trattato nel prossimo numero di SIF Farmaci in evidenza*). Nei primi due studi, la sopravvivenza media libera da progressione era simile in entrambi i gruppi: lenalidomide (39 e 41 mesi) vs placebo (21 e 23 mesi). Gli effetti della lenalidomide sulla sopravvivenza complessiva erano, invece, differenti: solo dopo un lungo periodo di *follow-up* nello studio di McCarthy et al. la mortalità era inferiore nel gruppo lenalidomide rispetto al gruppo placebo.

Nell'editoriale di accompagnamento, Badros AZ et al. hanno evidenziato alcuni aspetti critici di tali studi. Innanzitutto, un primo aspetto riguarda la scelta della sopravvivenza libera da progressione come *end point* primario di uno studio di mantenimento. Tale parametro è stato

accettato come surrogato della sopravvivenza complessiva nel trattamento del mieloma per garantire una rapida approvazione dei nuovi farmaci (es. lenalidomide, bortezomib). Tuttavia, diversi ricercatori considerano la sopravvivenza libera da progressione non significativa, a meno che non determini un miglioramento della sopravvivenza complessiva. Un altro aspetto critico riguarda la sicurezza di questo nuovo farmaco. Sebbene gli eventi avversi osservati siano attesi e gestibili, dal 9 al 27% dei pazienti ha sospeso il trattamento per la loro insorgenza. Inoltre, la percentuale di sviluppo di altri tumori primitivi è sempre superiore a quella del gruppo placebo, sia nelle singole analisi che in un'analisi complessiva che tiene conto di tutti e tre gli studi. Inoltre, sebbene in tutti e tre gli studi la terapia di mantenimento con lenalidomide ha mostrato benefici evidenti, la durata del trattamento non è definita in maniera adeguata. Anche i costi della terapia sono molto elevati.

Alla luce di quanto emerso, è ancora dibattuto se la terapia di mantenimento con lenalidomide possa essere un nuovo standard di trattamento per il mieloma multiplo. Sono ora in corso di valutazione nuove molecole, come pomalidomide o bortezomib, per la terapia di mantenimento nel mieloma multiplo e sembra che siano efficaci nei pazienti resistenti alla lenalidomide.

Parole chiave: lenalidomide, trapianto di cellule staminali, mieloma multiplo.

Conflitti d'interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Celgene. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici:

Attal M, et al; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1782-91.

Badros AZ. Lenalidomide in myeloma--a high-maintenance friend. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1836-8.

Effetti avversi oculari in seguito a trattamento sistemico con isotretinoina

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'isotretinoina è il farmaco di elezione nel trattamento dell'acne severa. Sono state riportate numerose reazioni avverse a livello oculare associate con l'utilizzo di questo farmaco, quali alterazioni delle palpebre e della superficie della cornea o secchezza oculare. In letteratura, sono già stati pubblicati numerosi report sull'incidenza di effetti quali blefarocongiuntivite, cheratocongiuntivite secca, cambiamenti di rifrazione, papilledema, intolleranza alle lenti a contatto, anomalie nella funzionalità della retina, pseudo-tumori cerebrali e fotosensibilità cutanea. Tutti questi effetti risultano reversibili alla sospensione del trattamento. Il limite di questi studi è dato dalla mancanza di un gruppo di controllo; questo potrebbe aver generato fattori confondenti, quali dermatopatie acne-correlate. Inoltre si basano su report spontanei piuttosto che su un *follow-up* sistematico.

Lo scopo del lavoro è stato quello di effettuare uno studio retrospettivo per la valutazione del rischio di eventi oculari avversi in un'ampia e non-selezionata popolazione di utilizzatori di isotretinoina, per descrivere le più comuni reazioni avverse e valutare il periodo di maggior rischio.

Lo studio è stato condotto utilizzando la coorte di pazienti presenti nel database del *Maccabi Health Services* di Tel Aviv, Israele, il quale contiene informazioni su tutte le prescrizioni, i dati ospedalieri e i risultati delle indagini di laboratorio. Dal gennaio 2000 al 31 dicembre 2007 sono stati identificati nel database gli utilizzatori di isotretinoina e 2 gruppi di soggetti non esposti al farmaco, con o senza acne. I criteri di esclusione comprendevano: diabete mellito, patologie cardiovascolari, cancro, patologie tiroidee e tutti i pazienti che avevano effettuato una visita oftalmologica prima della data d'inizio.

Gli *outcome* primari sono stati la valutazione degli eventi oculari avversi e l'acquisto di farmaci oftalmici nell'anno successivo alla prima prescrizione di isotretinoina.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti identificati come *nuovi utilizzatori* di isotretinoina, di età compresa tra 14 e 20 anni, che avevano avuto 2 o più prescrizioni ad almeno 28 giorni di

distanza. La dose raccomandata era stata di 0,5-1 mg/kg/die. Sono state inoltre analizzate delle variabili socio-demografiche quali età, sesso e condizione socioeconomica.

Le diagnosi di patologie oculari sono state classificate in 3 categorie: infiammatorie (congiuntiviti, orzaiolo, calazio, blefarite), strutturali (opacità corneale, emorragia subcongiuntivale, cataratta) e altre (disordini lacrimali e reazioni avverse meno frequenti come il glaucoma).

In totale sono stati analizzati 14682 nuovi utilizzatori di isotretinoina, che sono stati confrontati, paragonati per età e sesso, con 14862 pazienti con acne isotretinoina-*naïve* e 14862 pazienti senza acne. L'età media della popolazione studiata era di $16,55 \pm 1,89$ anni. Le patologie oculari di tipo infiammatorio sono state diagnosticate in 1791 pazienti (991 nel gruppo isotretinoina, con una maggiore incidenza nel sesso femminile, 446 nel gruppo con acne isotretinoina-*naïve* e 354 nel gruppo non soggetto ad acne). Alterazioni strutturali sono state diagnosticate in 268 pazienti (144 nel gruppo isotretinoina, 70 nel gruppo con acne isotretinoina-*naïve* e 54 nel gruppo non soggetto ad acne). Le diagnosi più frequenti riguardavano la comparsa di congiuntiviti, orzaioli, calazio e blefarite, mentre gli altri disordini oculari non raggiungevano la significatività statistica. L'aumento percentuale del rischio osservato nel gruppo utilizzatori di isotretinoina vs il gruppo con acne isotretinoina-*naïve* era, rispettivamente, 3,7%, 0,1% e 4,2% per eventi infiammatori, strutturali e per altre patologie oculari. Il RR per il gruppo utilizzatori di isotretinoina vs il gruppo isotretinoina-*naïve* era, rispettivamente, 2,23, 2,06 e 1,44 per eventi infiammatori, strutturali e per altre patologie oculari.

Il rischio di comparsa di reazioni avverse nel gruppo trattato con isotretinoina iniziava dopo il primo mese di trattamento e continuava per almeno un anno, con un picco a 4 mesi dalla data d'inizio. L'uso di isotretinoina era associato con un aumentato rischio di sviluppo di patologie oculari ($p < 0,001$), con un HR pari a 2,33 (IC 95%, 2,06-2,64) per gli eventi avversi di tipo infiammatorio e un HR pari a 2,10 (IC 95%, 1,52-2,91) per gli eventi avversi di tipo strutturale. Lo stato socioeconomico non è risultato essere associato all'*outcome* in nessuno dei gruppi analizzati.

I risultati dello studio dimostrano una forte associazione tra il trattamento con isotretinoina e lo sviluppo di reazioni oculari avverse significative, con un picco che si manifesta dopo 4 mesi dall'inizio della dispensazione del farmaco.

L'aumento di incidenza di eventi avversi sembra sia dovuto ad un effetto dell'isotretinoina sulle ghiandole sebacee presenti nella rima palpebrale. In corso di trattamento con isotretinoina, infatti, sia in modelli sperimentali animali che nell'uomo, è stato osservato che queste ghiandole appaiono meno dense ed atrofiche. Le secrezioni appaiono di densità aumentata e l'osmolarità lacrimale risulta significativamente aumentata.

L'uso di isotretinoina è associato con la comparsa di eventi oculari avversi a breve termine, soprattutto congiuntiviti, sottolineando l'importanza dell'educazione dei pazienti sui potenziali effetti avversi di una terapia.

Lo studio in questione presenta dei limiti riportati dagli autori: la severità dell'acne è associata a una maggiore incidenza di patologie oculari rispetto alla popolazione generale e pertanto è ragionevole ipotizzare che i disturbi oculari nel gruppo trattato con isotretinoina siano associati ad una maggiore severità dell'acne. Gli autori hanno cercato di eliminare questo fattore confondente escludendo i pazienti già trattati prima della data di inizio. Un altro limite è dato dall'indisponibilità di dati sugli utilizzatori di lenti a contatto in quanto il loro uso potrebbe determinare delle complicanze e influenzare l'associazione tra uso di isotretinoina e patologie oculari.

Gli autori concludono, comunque, sottolineando l'importanza della prevenzione primaria e secondaria degli eventi avversi oculari nel caso di prescrizione di isotretinoina. I medici che prescrivono isotretinoina dovrebbero prescrivere, per esempio, anche lubrificanti oculari. Suggestiscono anche che potrebbe essere buona norma prescrivere una visita oftalmologica dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento con isotretinoina, per evidenziare la presenza di eventuali patologie oculari attribuibili al trattamento con isotretinoina.

Parole chiave: isotretinoina, eventi oculari avversi, studio retrospettivo di coorte.

Riferimento bibliografico

Neudorfer M. et al. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. Arch Dermatol, 2012, DOI 10.1001/archdermatol.2012.352.

Vaccinazione contro il papilloma virus umano nei maschi adolescenti: l'Australia come modello di studio

A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

L'Australia è stato il primo paese ad introdurre un programma di vaccinazione contro il papilloma virus (HPV) finanziato dal governo, allo scopo di ridurre l'incidenza delle cancro del collo dell'utero nelle donne. Più del 70% dei tumori invasivi della cervice sono associati a ceppi 16 e 18 di HPV, contro i quali sono efficaci sia il vaccino bivalente Cervarix®, sia il quadrivalente Gardasil®. Il programma australiano di vaccinazione è stato avviato nel 2007. Attraverso questo programma il vaccino quadrivalente, che protegge anche contro i ceppi 6 e 11, viene consegnato nelle scuole alle ragazze di età compresa tra i 12 e 13 anni. Dalla fine del 2009, il programma è stato esteso alla ragazze più grandi ed alle donne fino all'età di 26 anni. Nonostante l'introduzione di programmi pro-vaccinazione contro l'HPV per ragazze e giovani donne in molti Paesi, pochi, tuttavia, raccomandano la vaccinazione nei ragazzi e nei giovani uomini. Dal dicembre 2011, sia il *l'Advisory Committee on Immunization Practices* statunitense sia il *National Committee on Immunization* canadese hanno raccomandato la vaccinazione di adolescenti e giovani uomini con il vaccino quadrivalente. A metà del 2010, l'agenzia australiana di regolamentazione, la *Therapeutic Goods Administration*, ha ampliato la registrazione del vaccino quadrivalente per estendere il suo impiego ai ragazzi e agli uomini fino ai 26 anni di età, per la prevenzione del lesioni genitali esterne e delle infezioni da HPV tipi 6, 11, 16 e 18. I criteri per l'introduzione di nuovi vaccini o per l'ampliamento dell'immunizzazione sono complessi ed esistono poche informazioni per facilitare il processo decisionale. Il rischio derivante dall'infezione da HPV nei maschi è rappresentato dalle neoplasie intraepiteliali del pene (PIN) e dal carcinoma del pene, oltre ad altre lesioni HPV-correlate che colpiscono entrambi i sessi, come le neoplasie a carico dell'ano, del cavo orale, dell'orofaringe e lesioni non cancerose quali le verruche genitali e la papillomatosi respiratoria ricorrente. A differenza delle donne, nelle quali il picco di infezione si manifesta con l'inizio dell'attività sessuale, nei maschi il rischio di acquisire nuove infezioni si mantiene stabile nel tempo. Nonostante l'incidenza delle neoplasie associate ad HPV nei maschi sia inferiore a quello delle femmine, l'incremento dell'incidenza del cancro anale e dell'orofaringe negli ultimi anni è stata maggiore negli uomini rispetto alle donne. Inoltre, i maschi omosessuali hanno un elevato rischio di contrarre l'infezione da HPV e le malattie ad essa correlate.

L'obiettivo del presente studio è quello di valutare le eventuali conseguenze dell'introduzione del vaccino anti HPV per i ragazzi ed i giovani adulti maschi in Australia.

Sono stati consultati articoli pubblicati dal gennaio 2006 al giugno 2011, utilizzando le seguenti fonti: Medline, Embase e Cochrane Library. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state: papilloma virus umano, HPV, infezione da papilloma virus, vaccini contro il papilloma virus, Gardasil, Cervarix, immunizzazione, maschio, uomo e ragazzo. Sono stati anche consultati il sito ClinicalTrials.gov, abstract di congressi, file personali e liste di articoli per individuare ulteriori trial. Gli *outcome* misurati sono stati l'efficacia del vaccino, la necessità di una dose di richiamo, la protezione crociata, la sicurezza, i benefici per le donne in conseguenza della vaccinazione maschile, il rapporto costo/efficacia, il livello di accettazione della vaccinazione da parte dei maschi. L'efficacia è stata valutata soltanto per il vaccino quadrivalente mediante uno studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco e placebo-controllato eseguito su di un campione di 4065 ragazzi ed uomini di età compresa fra 16 ed 26 anni, che hanno ricevuto tre dosi di vaccino quadrivalente o placebo e sono stati seguiti mediante un *follow-up* della durata di tre anni. L'*outcome* primario era la comparsa di lesioni genitali esterne (verruche genitali neoplasia intraepiteliale del pene o cancro del pene) conseguenti ad infezione da ceppi 6, 11, 16 o 18 di HPV, mentre gli *outcome* secondari erano la presenza di neoplasia intraepiteliale anale e di cancro anale, che sono stati valutati separatamente in una sottopopolazione di 602

omosessuali. In questa popolazione il vaccino ha mostrato un'elevata efficacia (90%). L'efficacia del vaccino non è stata direttamente testata sugli adolescenti, ma si può supporre che il vaccino sia protettivo anche nei soggetti di età 9-15 anni considerando che l'immunogenicità di questa fascia di età non è inferiore all'immunogenicità nei maschi tra 16-26 anni. L'efficacia del vaccino quadrivalente negli uomini è stata valutata fino a 36 mesi dopo la prima dose. Sulla base della somiglianza della media geometrica dei titoli anticorpali dopo la vaccinazione in uomini e donne, l'aspettativa che la protezione sia mantenuta per periodi simili in entrambi i sessi sembra ragionevole. Nelle donne è stata riportata una protezione fino a cinque anni dopo l'immunizzazione con il vaccino quadrivalente. Dal momento che i titoli anticorpali sembrano raggiungere un plateau e non sono state riportate ricadute della malattia, la necessità di una dose di richiamo entro 5 anni dalla vaccinazione in uomini o donne è improbabile. La necessità di una dose di richiamo dovrà comunque essere rivalutata momento per momento. L'immunità dopo l'infezione naturale da HPV è generalmente ceppo-specifica, tuttavia, nelle donne è stata osservata una seppur bassa protezione crociata verso ceppi di HPV filogeneticamente correlati a quelli contenuti nel vaccino; quindi sembra probabile che questo si verifichi anche negli uomini. In uno studio clinico sulla vaccinazione quadrivalente negli uomini non è stato possibile stabilire la presenza di una protezione crociata in quanto la maggior parte dei casi di malattia nel controllo e nei gruppi vaccinati sono stati causati da ceppi contenuti nel vaccino. Non è chiaro quanto la protezione crociata possa influire sull'incidenza della malattia associata ad infezione da HPV ma è probabile che sia meno importante per il tumore maschile che per il cancro della cervice uterina, perché nell'uomo la maggior parte dei casi di malattia sono correlati ai ceppi 16 e 18. I dati disponibili, derivanti da studi clinici con partecipanti di sesso maschile fra i 9 e i 26 anni di età, mostrano un profilo di sicurezza per il vaccino quadrivalente simile a quello osservato per le femmine della stessa fascia di età. Poiché la vaccinazione maschile riduce l'incidenza di infezione da HPV, sembra ragionevole pensare che anche la trasmissione della suddetta infezione dal maschio alla femmina venga ridotta; quindi, oltre ai benefici diretti che la vaccinazione apporta ai riceventi di sesso maschile, sembra probabile che anche i non vaccinati di entrambi i sessi possano trarne beneficio. Dopo l'introduzione, nel 2007, della vaccinazione per le ragazze e le giovani donne, era stata ipotizzata "un'immunità di gregge". Uno studio retrospettivo di sorveglianza sui casi di condilomi genitali in Australia tra il 2004 e il 2009, ha mostrato una riduzione del 59% nel numero di nuove diagnosi nelle donne che hanno potuto beneficiare della vaccinazione ed in parallelo, una diminuzione del 39% dei maschi eterosessuali di pari età, pur non essendo essi vaccinati. La vaccinazione dei maschi potrebbe tradursi in un beneficio ulteriormente maggiore rispetto a quello che è già stato raggiunto con la vaccinazione femminile. In Australia nel 2011 la copertura mediante vaccinazione nelle ragazze di età compresa tra 12-13 anni è stata intorno al 73%. Un modello dinamico di trasmissione di HPV ha stimato che un programma di vaccinazione maschile potrebbe prevenire un ulteriore 24% delle nuove infezioni da HPV rispetto ad un programma di vaccinazione esclusivamente femminile. Il rapporto costo/efficacia, calcolato mediante modelli matematici che utilizzano quale parametro per la valutazione il costo per ogni QALY (anni di vita aggiustati per la qualità) guadagnato, sembra essere sfavorevole qualora il vaccino venga esteso anche a i maschi. Tuttavia questi modelli matematici vengono spesso usati arbitrariamente per calcolare i rapporti costo/beneficio; inoltre se si considerano i maschi omosessuali il rapporto diventa favorevole. Infine, il successo di un futuro programma di vaccinazione maschile contro l'HPV dipenderà molto dal grado di conoscenza che ragazzi, genitori, tutori e fornitori di assistenza sanitaria hanno circa le malattie HPV-correlate ed i vaccini disponibili. In Australia e in altri Paesi, la vaccinazione contro l'HPV è stata prevalentemente inquadrata come un intervento per la prevenzione del cancro cervicale. Quindi, rispetto alle donne, i ragazzi e gli uomini hanno generalmente scarsa comprensione del problema. Sarebbe necessario attuare strategie di comunicazione ed educazione che promuovano la vaccinazione come misura preventiva contro i tumori genitali per entrambi i sessi.

Questo studio suggerisce che la vaccinazione maschile contro HPV debba essere presa in considerazione in Australia e negli altri Paesi. In questa direzione, il governo australiano sta valutando la possibilità di estendere il proprio programma vaccinale. Nel contesto delle incertezze esistenti, le decisioni sulla possibilità di introdurre la vaccinazione maschile in altri Paesi sviluppati richiedono la valutazione del rapporto costo/efficacia, di eventuali benefici

oltre a quelli acquisiti soltanto dalle femmine, dell'epidemiologia delle malattie derivanti dall'infezione e dei costi del programma, oltre agli aspetti sociali ed etici.

Parole chiave: HPV, vaccinazione, maschi.

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

Riferimento bibliografico:

Georgousakis M et al. Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. *Lancet Infect Dis.* 2012;1-8.

Gli ACE-inibitori riducono la mortalità nell'ipertensione: una metanalisi di RCT sugli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone condotta su 158.998 pazienti

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'ipertensione arteriosa rappresenta il primo fattore di rischio mondiale di mortalità, con il 13% dei decessi causati da patologie ad essa correlate. Le linee guida proposte da diverse società di cardiologia e dell'ipertensione sottolineano la necessità di trattamenti antipertensivi che dovrebbero ridurre a lungo termine morbidità e mortalità (cardiovascolare). L'efficacia degli agenti antipertensivi sulla morbidità cardiovascolare sembra essere principalmente correlata alla diminuzione della pressione arteriosa, indipendentemente dalla classe di farmaci impiegata, beta-bloccanti, calcio-antagonisti o inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). In particolare, i farmaci appartenenti a quest'ultima classe, ACE-inibitori (ACE-I) e sartani, sono risultati clinicamente efficaci nel ridurre morbidità e mortalità cardiovascolare (per esempio da infarto del miocardio, ictus) in determinate popolazioni a rischio ma, ad oggi, non si dispone di evidenze conclusive circa la loro efficacia in pazienti specificamente ipertesi.

Valutare l'impatto degli inibitori del RAAS (ACE-inibitori+sartani) sulla mortalità cardiovascolare e da tutte le cause quando indicati come agenti antipertensivi. Sebbene l'obiettivo a priori fosse focalizzato su tutti gli inibitori, in seguito, sono state analizzate separatamente le due classi, dato il loro diverso meccanismo d'azione.

I criteri di eleggibilità degli studi per l'inclusione nella metanalisi comprendevano RCT pubblicati in lingua inglese tra il 1 Gennaio 2000 (anno di pubblicazione di *HOPE*, attuale studio di riferimento in questo campo) e abstract presentati ai convegni annuali di diverse società di cardiologia e ipertensione (*American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology, the American Society of Hypertension, the European Society of Hypertension, and the Council for High Blood Pressure Research*), che includevano differenti popolazioni ipertese nelle quali la diminuzione della pressione arteriosa era la principale misura attesa di efficacia dei farmaci del sistema RAAS. Dopo un'ampia ricerca sistematica su OVID MEDLINE e ADIS ISI Web of Science, 512 studi sono stati revisionati manualmente e indipendentemente da due ricercatori, in accordo ai criteri di esclusione: pazienti in studio con patologie specifiche come insufficienza cardiaca, sindrome coronarica acuta, ictus, emodialisi, fibrillazione atriale, sottoposti ad intervento cardiaco; analisi *post-hoc* e per sottogruppo; numero di partecipanti inferiore a 100 e bassa incidenza o assenza di mortalità da tutte le cause, come *endpoint* dello studio; esposizione ai farmaci in studio contemporaneamente in entrambi i bracci in trattamento; *follow-up* inferiore ad un anno.

Dai 20 studi inclusi nella metanalisi sono stati estrapolati i seguenti dati: numero di partecipanti, numero di pazienti che avevano raggiunto l'*endpoint* di mortalità cardiovascolare e da tutte le cause, età media al basale, pressione sistolica e diastolica media al basale, percentuale della popolazione maschile, percentuale dei pazienti affetti da diabete, insufficienza renale e ipertensione e tempo di *follow-up* fino al decesso (in anni).

Gli *endpoint* dell'analisi combinata, ovvero la mortalità cardiovascolare e da tutte le cause durante il follow-up a lungo termine, sono stati misurati come l'incidenza di decessi in pazienti

randomizzati a inibitori del RAAS e trattamenti di controllo e come la riduzione assoluta e relativa dell'incidenza di decessi nel gruppo degli inibitori del RAAS.

Al fine di valutare l'influenza di alcune variabili sull'efficacia degli antipertensivi, quali età, sesso, pressione sistolica basale, diminuzione della pressione durante il *follow-up* e il tempo del *follow-up*, è stata condotta un'analisi di regressione logistica usando come unità da analizzare gli RCT piuttosto che i soggetti (meta-regressione).

La metanalisi è stata condotta su un totale di 158.998 pazienti randomizzati al trattamento con gli inibitori del RAAS ($n=71.401$ che hanno contribuito al *follow-up* per 299.982 anni-persone) o al trattamento di controllo ($n=87.597$ per 377.023 anni-persone); gli ACE-I sono stati valutati in 7 studi ($n=76.615$), due dei quali placebo-controllo, e i sartani in 13 studi ($n=82.383$), cinque dei quali placebo-controllo. La popolazione totale era prevalentemente di sesso maschile (58%) e in media di 67 anni, per la maggior parte (91%) ipertesa, con pressione sistolica media basale pari a 153 mm Hg.

Durante i 4,3 anni in media di *follow-up*, 6.284 pazienti assegnati alla terapia con gli inibitori del RAAS e 8.777 pazienti che ricevevano la terapia di controllo sono deceduti per qualsiasi causa, comportando un'incidenza rispettivamente di 20,9 e 23,3 decessi per 1000 anni-persone. In 3 singoli studi, ASCOT-BPLA, ADVANCE e HYVET, gli inibitori del RAAS sono risultati significativamente associati ad una riduzione della mortalità da tutte le cause. L'analisi combinata di 20 RCT ha confermato che il trattamento con gli inibitori del RAAS riduce significativamente la mortalità da tutte le cause del 5% rispetto alla terapia di controllo (HR: 0,95, IC 95%: 0,91-1,00, $p=0,032$). Il grado di eterogeneità dell'efficacia del trattamento tra i diversi studi era basso e non significativo (I^2 : 15%, $p=0,266$).

Dopo aver escluso i 4 RCT che non riportavano mortalità cardiovascolare come *endpoint*, 2.570 pazienti trattati con gli inibitori del RAAS (su un totale di 295.617 anni-persone di *follow-up*) e 3.773 pazienti in terapia di controllo (su 372.105 anni-persone) sono deceduti, comportando un'incidenza rispettivamente di 8,7 e 10,1 decessi per 1000 anni-persone. Il trattamento con gli inibitori del RAAS riduceva significativamente la mortalità cardiovascolare del 7% (HR: 0,93, IC 95%: 0,88-0,99, $p=0,018$). Il grado di eterogeneità tra i diversi RCT era basso e non significativo (I^2 : 23%, $p=0,194$).

Relativamente alle singole classi di inibitori del RAAS, gli ACE-I hanno mostrato una riduzione significativa del 10% della mortalità da tutte le cause (7 RCT; IR: 20,4 vs. 24,2 decessi per 1000 anni-persone; HR: 0,90, IC 95%: 0,84-0,97, $p=0,004$), mentre non è emersa alcuna efficacia per i sartani (13 RCT; IR: 21,4 vs. 22,0 decessi per 1000 anni-persone; HR: 0,99, IC 95%: 0,94-1,04, $p=0,683$). La differenza tra i due trattamenti risultava statisticamente significativa (p per l'interazione 0,036). Di conseguenza, l'efficacia degli inibitori del RAAS nella ridurre la mortalità emersa dall'analisi combinata era del tutto ascrivibile all'effetto degli ACE-I. In particolare, un effetto più marcato sulla mortalità era emerso da tre RCT (ASCOT-BPLA, ADVANCE e HYVET) condotti sul perindopril (HR: 0,87, IC 95%: 0,81-0,93, $p=0,001$).

Per quanto concerne la mortalità cardiovascolare, i pazienti randomizzati ad ACE-I hanno mostrato un'incidenza di 9,1 decessi per 1000 anni-persone, mentre i pazienti in terapia di controllo 11,2 decessi per 1000 anni-persone (HR: 0,88; IC 95%: 0,77-1,00; $p=0,051$). Allo stesso modo, l'incidenza di mortalità nei pazienti trattati con sartani era pari a 8,8 decessi per 1000 anni-persone, mentre nel gruppo di controllo 9,2/1000 anni-persone (HR: 0,96; IC 95%: 0,90-1,01; $p=0,143$). Tra ACE-I e sartani non sono emerse differenze significative sulla riduzione della mortalità cardiovascolare ($p=0,227$).

La meta-regressione logistica ha evidenziato che la pressione sistolica media basale e la diminuzione della pressione arteriosa durante il *follow-up* sono variabili che influenzano significativamente l'efficacia degli inibitori del RAAS (rispettivamente, $p=0,035$ e $p=0,008$). In accordo con questa ipotesi, la riduzione della mortalità era più marcata negli RCT in cui i pazienti avevano un'ipertensione più grave al basale e in quelli in cui era comparso un maggiore effetto antipertensivo durante il primo anno di *follow-up*. Allo stesso modo, l'età, il sesso e il periodo di *follow-up* non influenzavano l'efficacia del trattamento con inibitori del RAAS.

Le analisi stratificate per gli studi placebo-controllo e per quelli con controllo attivo hanno fornito risultati simili relativamente alla mortalità da tutte le cause (rispettivamente HR: 0,95, IC 95%: 0,88-1,02, $p=0,177$; e HR: 0,95, IC 95%: 0,91-1,01, $p=0,066$).

L'impiego degli inibitori del RAAS si associa ad una riduzione significativa (5%) della mortalità

da tutte le cause rispetto agli altri trattamenti antipertensivi. In particolare, tale effetto sembra ascrivibile quasi del tutto agli ACE-inibitori, il cui impiego si associa ad una riduzione del 10% della mortalità da tutte le cause.

La metanalisi, che è stata condotta su circa 160.000 pazienti, supporta il largo impiego degli ACE-inibitori come strategia antipertensiva per la riduzione della mortalità. Nell'interpretazione dei risultati va, comunque, considerata la presenza di alcuni limiti della metanalisi: a) la possibile eterogeneità tra gli studi revisionati, imputabile alle differenti metodologie utilizzate, come la definizione del range della pressione arteriosa, i dosaggi terapeutici, i periodi di *follow-up*; b) la mancanza di informazioni cliniche pregresse dei pazienti, dovuta al fatto che le analisi sono condotte sugli studi piuttosto che sui pazienti stessi; c) la mancanza di un potenza statistica sufficiente da valutare l'effetto tra i singoli principi attivi piuttosto che come effetto di classe.

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse aziende farmaceutiche.

Parole chiave: ipertensione, inibitori RAAS, mortalità.

Riferimento bibliografico

van Vark LC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs075.

Uso di metamfetamina e schizofrenia: uno studio di coorte su popolazione, in California

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Studi epidemiologici hanno suggerito che l'uso di cannabis può aumentare il rischio di sviluppare la schizofrenia. Ricercatori giapponesi da tempo sostengono che anche l'esposizione a metamfetamina può causare una psicosi persistente simil-schizofrenica. Tuttavia la psichiatria occidentale non considera la psicosi prolungata nel paziente che ha assunto cronicamente metamfetamina una conseguenza dell'esposizione alla sostanza, bensì un disturbo psicotico preesistente non diagnosticato.

Lo scopo dello studio è quello di indagare la relazione fra consumo di sostanze d'abuso e successiva comparsa di psicosi persistente.

Il presente studio di coorte su popolazione è stato condotto dal *Centre for Addiction and Mental Health* di Toronto e sono stati utilizzati i dati delle schede di dimissione dei pazienti ricoverati negli ospedali della California fra il 1990 e il 2000. I pazienti con condizioni legate alla metamfetamina (n=42412) e con disordini associati all'uso di altre droghe (cannabis, cocaina, alcool e oppioidi) sono stati appaiati secondo il metodo del *propensity score* (analizza l'effetto causale di un trattamento utilizzando dati osservati, non generati da un trial, ma raccolti, per esempio, attraverso *surveys* e *records* amministrativi) a pazienti ricoverati per appendicite (gruppo appendicite, n=188732), che sono stati utilizzati come gruppo di confronto indiretto. La coorte della metamfetamina è inoltre stata appaiata a quelle delle altre sostanze d'abuso. La popolazione primaria di confronto indiretto era costituita dal gruppo appendicite; i pazienti sono stati inclusi se avevano le seguenti caratteristiche: 1) diagnosi primaria di condizione correlata ad appendicite; 2) nessun segno precedente o concomitante di un disturbo nello spettro della schizofrenia (disturbo schizofrenico, disturbo delirante, altre psicosi non organiche, disturbo di personalità schizoide); 3) nessuna diagnosi concomitante di psicosi da sostanze; 4) nessuna indicazione precedente, concomitante o successiva diagnosi di uso di alcol o di sostanze d'abuso. I suddetti pazienti sono stati scelti come popolazione primaria di confronto perché l'appendicite è una ragione di ricovero relativamente comune, non è associata allo *status* socio-economico, non sembra essere correlata alla schizofrenia o a

disturbi da uso di sostanze, ha un decorso clinico ben definito ed è stata utilizzata con successo per i confronti in altri studi epidemiologici.

È stata creata anche una popolazione secondaria di confronto indiretto, in base ai criteri di esclusione 3 e 4 del gruppo appendicite. Per essere assegnati a questo gruppo i pazienti non potevano avere indicazione precedente o concomitante di uso di sostanze d'abuso o schizofrenia o condizioni correlate alla schizofrenia, né un qualsiasi episodio di uso di sostanze d'abuso precedente o concomitante all'insorgenza di schizofrenia o la fine del periodo di studio. Sono inoltre state create coorti di pazienti che assumevano sostanze d'abuso. Per essere assegnati a una coorte i pazienti dovevano avere: 1) una diagnosi ICD-9* indicante dipendenza, abuso, intossicazione riguardante una sostanza di una sola delle categorie seguenti: metamfetamina, cocaina, oppioidi, cannabis, alcool; 2) nessun segno precedente o concomitante di un disturbo nello spettro della schizofrenia (disturbi schizofrenici, disturbo delirante, altre psicosi non organiche, disturbo della personalità schizoide); 3) nessuna diagnosi concomitante di psicosi da sostanze; 4) nessun segno precedente, concomitante o successivo di diagnosi di uso di sostanze diverse da quella della coorte cui erano stati assegnati.

L'*outcome* primario era il tempo al ricovero per una delle quattro diagnosi di schizofrenia specificate nell'ICD-9 (tipi disorganizzato, catatonico, paranoide e residuo). Sono stati esclusi i disturbi schizofreniforme e schizoaffettivo per utilizzare la più ristretta definizione della malattia.

Per l'analisi è stato scelto il metodo del *propensity score matching*, perché i metodi di regressione con aggiustamento per le covariate usualmente utilizzati possono introdurre una distorsione nella valutazione degli *outcome*, se le caratteristiche dei gruppi esaminati sono molto sbilanciate come in questo caso. Le coorti sono state appaiate 1:1 in base ad età, etnia, sesso, tempo fra il primo ricovero considerato e la fine dello studio, regione di residenza, punteggio all'indice di comorbidità di Charlson** e numero di ricoveri fino alla comparsa della schizofrenia o alla fine dello studio.

L'incidenza di schizofrenia nel gruppo appendicite è stato 13,9/100000 abitanti anno (IC 95%: 11,6-16,5 n=188732; tempo medio di *follow-up*=5,0±2,9 anni; 128 casi), era simile a quello riportato in una recente revisione sistematica della letteratura (mediana=15,2/100000 abitanti anno).

Il 93% circa degli individui del gruppo metamfetamina (n=42412) ha avuto una singola diagnosi di abuso o dipendenza. Nessuno dei gruppi appaiati aveva differenze significative fra le variabili continue o categoriche considerate. Il modello Cox ha dimostrato che gli individui del gruppo metamfetamina o delle altre coorti avevano un rischio significativamente maggiore di ricovero con diagnosi di schizofrenia rispetto a quelli della coorte appendicite (metamfetamina: HR=9,37, 6,59-13,32, p<0,001; altre sostanze d'abuso: HR fra 3,60 e 8,16, p<0,001) o della coorte criteri di esclusione (metamfetamina: HR=17,49, 11,15-27,45, p<0,001; altre sostanze d'abuso: HR fra 4,32 e 13,56, p<0,001). Nel confronto con le coorti di altre sostanze, quella della metamfetamina aveva un maggiore rischio di ricovero con diagnosi di schizofrenia rispetto ai gruppi cocaina (HR=1,46, 1,15-1,85, p=0,002), oppioidi (HR=2,81, 2,21-3,58, p<0,001), alcol (HR=1,68, 1,41-1,99, p<0,001), mentre la differenza non era significativa con il gruppo cannabis (HR=1,24, 0,98-1,56, p=0,073).

Lo studio ha dimostrato che i pazienti ricoverati per uso di metamfetamina hanno un rischio di sviluppare la schizofrenia significativamente più elevato rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, rispetto ai diversi gruppi di utilizzatori di altre sostanze d'abuso, il rischio era simile rispetto ai consumatori di cannabis e poco più elevato degli utilizzatori di alcol, cocaina o oppioidi. Il rischio di sviluppare la schizofrenia era maggiore in tutti gli utilizzatori di sostanze d'abuso rispetto al gruppo di controllo (gruppo appendicite), anche se questo dato ha bisogno di ulteriori conferme.

Vengono quindi confermati e ampliati i risultati di precedenti studi longitudinali sulla cannabis; per la prima volta viene anche indagato il ruolo di altre sostanze d'abuso. I risultati sono coerenti con quanto sostenuto dai ricercatori giapponesi sulla metamfetamina e le psicosi persistenti, in più forniscono dati sull'incidenza della schizofrenia. Circa l'1% dei pazienti ricoverati per cause correlate alla metamfetamina sono andati incontro a diagnosi successiva di schizofrenia.

I limiti dello studio riguardano la difficoltà di confermare la diagnosi di schizofrenia, indipendentemente dall'intossicazione da sostanze d'abuso e la possibilità che una schizofrenia

non diagnosticata fosse presente prima dell'esposizione alle sostanze. Inoltre, nonostante siano stati esclusi i pazienti con poli-abuso/dipendenza, è probabile che l'uso di altre sostanze sia sfuggito all'indagine, in particolare il consumo di cannabis in pazienti di tutti i gruppi può aver contribuito all'incidenza simile di schizofrenia. L'analisi si è limitata ai pazienti con disturbi così gravi da essere ricoverati, per cui non può essere stimato un rapporto dose-risposta. La relazione fra l'uso di metamfetamina e la schizofrenia potrebbe implicare un'eziologia comune, fattori di vulnerabilità genetici e ambientali (*status* socio-economico) condivisi, uno stato di premorbidità (depressione, ansia, scarsa funzione cognitiva), uso di sostanze nel tentativo di automedicazione, una sensibilizzazione indotta per cui l'esposizione ripetuta a stimolanti dopaminergici provoca una psicosi in soggetti vulnerabili.

Gli individui ricoverati per disturbi correlati all'uso di metamfetamina hanno un rischio maggiore di sviluppare schizofrenia rispetto a coloro che assumono altre sostanze d'abuso. Il rischio è simile a quanto osservato nei consumatori di cannabis. Il rischio elevato potrebbe essere spiegato da meccanismi eziologici condivisi, coinvolti nello sviluppo di schizofrenia.

Parole chiave: metamfetamina; schizofrenia; sostanze d'abuso.

Conflitti d'interesse: Un autore ha ricevuto finanziamenti e/o è consulente di case farmaceutiche.

Riferimento Bibliografico

Callaghan RC, Cunningham JK, Allebeck P, Arenovich T, Sajeew G, Remington G, Boileau I, Kish SJ. Methamphetamine Use and Schizophrenia: A Population-Based Cohort Study in California. *Am J Psychiatry* 169:4, April 2012: 389-396.

Note

* **ICD-9 (International Classification of Diseases, 9th revision)**

È un sistema di classificazione nel quale le malattie e i traumatismi sono ordinati per finalità statistiche in gruppi tra loro correlati. La classificazione è finalizzata a tradurre in codici alfa-numeric i termini medici in cui sono espresse le diagnosi di malattia, gli altri problemi di salute e le procedure diagnostiche e terapeutiche.

****Indice di comorbidità di Charlson**

È un algoritmo di gravità clinica che fornisce un punteggio pesato, basato sulla presenza di una diagnosi di comorbidità maggiore.

Efficacia e sicurezza di tapentadolo a rilascio prolungato nel trattamento del dolore lombare grave cronico con o senza componente neuropatica: risultati di uno studio open-label di fase IIIb

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

Il riconoscimento di una componente neuropatica nel dolore lombare può rilevarsi particolarmente importante per sviluppare una strategia di trattamento appropriata. I pazienti con alcuni tipi di dolore neuropatico, compresa la radiculopatia cronica possono non rispondere alla terapia con analgesici usati tradizionalmente nel dolore lombare, come i FANS e gli analgesici oppioidi. La gestione inadeguata del dolore cronico può ridurre sensibilmente la qualità di vita.

Questo studio open-label di fase IIIb, multicentrico (34 siti in 8 Paesi compresa l'Italia), ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di tapentadolo a rilascio prolungato ed a rilascio immediato (per episodi di dolore acuto) nel dolore lombare cronico grave con o senza componente neuropatica in pazienti che assumevano analgesici classificati come Step I o Step II secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)* o che non erano trattati regolarmente con analgesici.

I criteri di inclusione erano un'età ≥ 18 anni ed una diagnosi clinica di dolore lombare cronico da almeno tre mesi. Per i soggetti affetti da dolore radicolare, la diagnosi doveva essere

presente da almeno 3 mesi e risultare stazionaria nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento nello studio. Per entrare nello studio, i pazienti che già ricevevano regolarmente un trattamento antidolorifico dovevano aver assunto regolarmente un analgesico OMS Step I (FANS, Paracetamolo, acido acetilsalicilico) o Step II (codeina, tramadolo, ossicodone fino a 5 mg $\pm$ paracetamolo) per almeno due settimane prima dello *screening*. Sono stati inclusi pazienti per i quali il mantenimento o l'aumento di dose degli analgesici OMS Step I (come mono o terapia combinata) o di quelli OMS Step II fosse considerato dallo sperimentatore insufficiente a controllare il dolore e pertanto richiedeva un trattamento con un analgesico più forte (OMS Step III, morfina, metadone, fentanil, buprenorfina, ossicodone superiore a 5 mg, $\pm$ paracetamolo, idromorfone). Per i pazienti con pre-trattamento giornaliero regolare con analgesici OMS Step I o Step II era richiesto un punteggio medio di intensità del dolore durante gli ultimi 3 giorni prima dello *screening* superiore a 5 su 11 (0=nessun dolore; 10=il dolore più intenso che si possa immaginare, scala 11-point NRS-3) mentre ai pazienti senza pre-trattamento regolare è stato richiesto un punteggio superiore a 6. I pazienti dovevano infine dare un punteggio verbale sull'incidenza di soddisfazione rispetto al trattamento analgesico precedente (*Verbal Rating Scale* (VRS) da 0=scarso a 4=eccellente). I pazienti sono stati esclusi dallo studio qualora affetti da una patologia clinicamente rilevante, in presenza di valori di laboratorio alterati, infezione locale o sistemica attiva, di una condizione dolorosa ulteriore al dolore lombare (es. deformità anatomiche, ascesso o fibromialgia) o di una procedura dolorosa richiesta durante lo studio (es. intervento maggiore) che poteva influenzare l'efficacia o la sicurezza del trattamento.

Sono stati inoltre esclusi dallo studio i pazienti con storia di allergia o ipersensibilità a tapentadolo o ai suoi eccipienti o con controindicazioni per tapentadolo (compresa asma bronchiale acuta o grave, ipercapnia e ileo paralitico noto o sospetto). E' stato considerato causa di esclusione l'uso di analgesici OMS Step III nei 30 giorni precedenti lo *screening*, l'uso di inibitori delle monoamino ossidasi nei 14 giorni precedenti lo studio e dosi non-regolari di SSRI nei 30 giorni precedenti lo *screening*.

Lo studio consisteva di un periodo di osservazione di una settimana con il regime terapeutico precedente, un periodo di 5 settimane di titolazione del farmaco e un periodo di mantenimento di 7 settimane. Sebbene il periodo di osservazione fosse programmato per almeno una settimana, la durata poteva essere inferiore a 3 giorni se il paziente lamentava dolore insopportabile con il precedente regime terapeutico. Tutti i pazienti arruolati avevano iniziato il trattamento con tapentadolo a rilascio prolungato 50 mg 2 volte al dì, il giorno dopo aver completato la visita di base. Se necessario, una prima titolazione del farmaco era permessa 3 giorni dopo l'inizio dello studio alla visita periodica; le dosi sono state titolate settimanalmente fino ad un massimo di 250 mg 2 volte al dì. Il target minimo di titolazione era rappresentato da un miglioramento clinicamente rilevante nel sollievo dal dolore, definito come una riduzione di almeno un punto nella scala di intensità del dolore [11-point NRS-3]. L'uso di tapentadolo a rilascio immediato 50 mg era permesso durante il periodo di titolazione in caso di episodi di dolore acuto. Durante il periodo di dose ottimale (dalla settimana 6 a 8) e il periodo di mantenimento (dalla settimana 9 a 12), i pazienti continuavano con le dosi ottimali di tapentadolo a rilascio prolungato e immediato determinate durante il periodo di titolazione.

Il questionario *painDETECT*** è stato lo strumento primario per identificare una componente neuropatica associata al dolore lombare (in base al punteggio viene classificata come negativa, dubbia o positiva), è stato auto-somministrato ai pazienti allo *screening*, al basale, alle settimane 6, 8 e 12. L'intensità del dolore (11-point NRS-3) è stata valutata allo *screening*, al basale, alla visita ad interim e settimanalmente durante lo studio.

L'*endpoint* primario era rappresentato dalla variazione nella media di intensità del dolore dal basale alla settimana 6 (la prima settimana di dose stabile). Gli *endpoint* secondari hanno incluso le variazioni di media dell'intensità di dolore dal basale alle settimane 6, 8 e 12 (analisi dei casi osservati); *the patient global impression of change* (PGIC); *the clinician global impression of change* (CGIC); *patient satisfaction with treatment* (5-point VRS); the Short Form-36 (SF-36) *health survey*; il questionario sullo stato di salute *the EuroQol-5 Dimension* (EQ-5D); *the Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS); e un questionario sul sonno. Gli eventi avversi (AE) sono stati monitorati durante lo studio. Un evento avverso insorto con trattamento (TEAE) è stato definito come qualsiasi AE che si manifestava nuovamente o peggiorava per intensità, frequenza o qualità in seguito alla prima assunzione del farmaco in

studio e un non-TEAE era definito come un qualsiasi AE che si manifestava o era presente prima dell'assunzione del farmaco in studio.

Dei 196 pazienti inizialmente arruolati, 20 (10,2%) hanno interrotto lo studio durante il periodo di osservazione per ritiro del consenso (3,6%), non compliance (3,6%), perché persi al *follow up* (1,0%), per ragioni di sicurezza non correlate al trattamento in studio (1,0%) o ragioni non specificate (1,0%). Centosettantasei pazienti hanno ricevuto almeno una dose di trattamento e sono stati inclusi nella *safety population*. Un ulteriore paziente ha manifestato un AE tra il basale e la settimana 6 ed è stato escluso perché l'assunzione del trattamento era irregolare. La popolazione dell'analisi principale ha compreso 175 pazienti. La durata media del dolore lombare era di 11,68 anni e il numero medio di regimi di trattamento analgesico dalla prima insorgenza del dolore era di 5,08. Sebbene la durata del dolore lombare fosse generalmente confrontabile nei 3 sottogruppi individuati dal questionario painDETECT, i pazienti con painDETECT positivo generalmente avevano consultato il medico più precocemente, avevano visto più medici e avevano avuto più visite rispetto a coloro con il painDETECT negativo.

Nei *subset* negativo (n=49) e dubbio/positivo (n=126), le variazioni di media dell'intensità del dolore dal basale alla settimana 6 erano rispettivamente -2,4 (2,18) e -3,0 (2,07; entrambi con $p < 0,0001$). Tra i pazienti che non avevano ricevuto un trattamento precedente con antidolorifici OMS Step II, erano richieste generalmente dosi più basse di tapentadolo a rilascio prolungato all'aumentare della probabilità di una componente neuropatica del dolore. Basandosi sul questionario painDETECT e sul *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI), il trattamento con tapentadolo a rilascio prolungato è stato associato anche ad un miglioramento significativo dei sintomi correlati al dolore neuropatico, con riduzione del numero di attacchi dolorosi e della durata di dolore spontaneo nelle ultime 24 ore dalla rilevazione nei pazienti con dolore lombare associato ad una componente dolorosa neuropatica (punteggio painDETECT dubbio/positivo allo *screening* o al basale).

L'84,7% (149/176) dei pazienti ha sviluppato almeno un TEAE. Complessivamente il 20,5% (36/176) dei pazienti, ha sospeso lo studio a causa di TEAE; i TEAE che più comunemente hanno causato l'uscita dallo studio (incidenza $\geq 2\%$, n=176) sono stati nausea (5,1%), vertigini (4,5%) e cefalea (2,3%). TEAE gravi sono stati riportati in 7 pazienti durante lo studio ed includevano colica renale, sepsi, carcinoma a cellule renali, diabete mellito di tipo II, stato confusionale, produzione abnorme di insulina e colecistite acuta. Solamente lo stato confusionale è stato considerato essere probabilmente correlato al trattamento con tapentadolo.

I risultati di questo studio suggeriscono che tapentadolo a rilascio prolungato (50-250 mg/bid) è efficace nella gestione del dolore lombare cronico grave con o senza componente dolorosa neuropatica nei pazienti con una mancata efficacia del trattamento con antidolorifici OMS Step I o Step II o di un trattamento analgesico irregolare.

Lo studio presenta dei limiti: la tipologia *open-label* dello studio rappresenta il limite maggiore; inoltre la mancanza di un controllo attivo o di placebo limita l'interpretazione dei risultati di efficacia.

Parole chiave: tapentadolo, dolore lombare cronico, studio multicentrico di fase IIIb.

Conflitto di interessi: questo studio è stato sponsorizzato da Medical Affairs, Grunenthal Europe e Australia, Grunenthal GmbH, Aachen, Germany. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse aziende farmaceutiche.

Note:

* L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha istituito la cosiddetta "scala analgesica" con l'obiettivo di utilizzare la terapia analgesica più appropriata. Tale scala era nata originariamente per la terapia del dolore da cancro ma ora è utilizzata ampiamente anche per la gestione del dolore cronico. Secondo questa scala l'approccio farmacologico deve essere sequenziale e deve adattarsi all'intensità del dolore del paziente:

Dolore lieve – step 1: farmaci non oppioidi (FANS; aspirina, paracetamolo)

Dolore moderato – step 2: oppioidi minori

Dolore grave – step 3: oppioidi maggiori

****PainDETECT:** questionario validato, consistente in 7 domande che indirizzano la frequenza e la qualità dei sintomi neuropatici, punteggi da 0 a 5 con 0=mai e 5=molto forte; una domanda che definisce l'evoluzione del dolore nel tempo e una domanda che valuta il dolore radiale.

Riferimenti bibliografici

Steigerwald I et al. *Effectiveness and safety of tapentadol prolonged for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label phase 3b study*. Current Medical Research & Opinion 2012; just accepted.

Controllo metabolico e rischio di ipoglicemia durante il primo anno di trattamento insulinico intensivo nel diabete di tipo 2: revisione sistematica e meta-analisi

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

In pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DMT2) l'inizio del trattamento insulinico è richiesto in caso di uno scarso controllo metabolico con i farmaci antidiabetici orali (AOD) da soli o in combinazione, e in molti casi è intrapreso come terapia aggiunta a un trattamento già praticato con AOD. Un trattamento insulinico intensivo comporta un miglioramento del controllo glicemico, ma recenti studi indicano che il rischio di ipoglicemia comporta un rischio inaccettabile di complicanze cardiovascolari, specialmente in pazienti fragili come gli anziani, con una lunga storia di diabete, in presenza o in assenza di complicanze. Una recente meta-analisi ha suggerito che un regime insulinico basale, rispetto ad altri regimi, induce una più bassa frequenza di ipoglicemia ma comporta un minor effetto sul metabolismo glucidico. Sebbene l'associazione tra l'uso di insulina, il controllo metabolico e il rischio di ipoglicemia sia ben nota, la questione rimane ancora aperta.

Valutare gli effetti dei differenti regimi insulinici o degli analoghi dell'insulina su HbA1c e sulle ipoglicemie complessive, notturne e severe, attraverso regressione ponderata e meta-analisi, durante il primo anno di trattamento insulinico in pazienti con DMT2.

Il presente studio riporta una valutazione comparativa tra trial clinici randomizzati (RCT) di confronto tra i diversi trattamenti insulinici nel DMT2. Le misure degli effetti del trattamento sono state le differenze dei livelli del HbA1c e della frequenza di ipoglicemia, quest'ultima riportata come totale, notturna [frequenza o episodi/paziente/anno (ep/p/y)] e severa (frequenza o ep/p/y) tra i gruppi randomizzati. Poiché l'obiettivo dell'analisi era confrontare i diversi regimi insulinici, non sono stati considerati per l'analisi i bracci di confronto con ipoglicemizanti orali (OAD) o placebo. La ricerca di RCTs è stata effettuata tramite *The Cochrane Library*, MEDLINE ed EMBASE fino al giugno 2010. I dati riguardanti i trial, le caratteristiche dei pazienti e gli outcome sono stati estratti dai 3 autori ed eventuali divergenze sono state risolte tramite discussione. È stata utilizzata una metodologia appropriata (PRISMA statement*). Sono stati considerati 67 studi pubblicati, che hanno incluso 21347 pazienti (5509 senza contemporanea assunzione di OAD e 15838 con OAD), trattati per 12-52 settimane [media settimane 26,2±11,32 (SD)] per un totale di 143 bracci di trattamento. Tali studi sono stati inclusi in una meta-analisi e sono stati correlati tra loro per età, durata del diabete, HbA1c iniziale e sono stati inclusi solo i pazienti trattati con insulina o pazienti insulina naïve. I cambiamenti in HbA1c sono stati correlati con il valore del HbA1c di base, scopo dello studio e dose di insulina. Le frequenze delle ipoglicemie complessive sono state correlate con lo scopo dello studio, i cambiamenti in HbA1c e l'HbA1c finale. Le frequenze dell'ipoglicemia notturna sono state correlate con HbA1c di base e con i cambiamenti in HbA1c. L'ipoglicemia notturna (ep/p/y) è stata associata con HbA1c di base, HbA1c finale e cambiamenti in HbA1c. Le frequenze dell'ipoglicemia severa sono state associate con lo scopo dello studio, cambiamenti in HbA1c e HbA1c finale. L'ipoglicemia non è stata mai riportata per HbA1c di base >10%, scopo dello studio >125 mg/dl o HbA1c finale >9%. Le correlazioni sono state valutate in funzione del regime insulinico; la relazione tra lo scopo dello studio e l'HbA1c finale era più marcata con il doppio regime rispetto ad altri regimi. La relazione tra l'HbA1c di base e i cambiamenti in HbA1c era più marcata con i regimi basale e a doppia somministrazione

rispetto al regime prandiale, mentre la relazione tra la dose di insulina e i cambiamenti in HbA1c erano evidenti solo per il regime a doppia somministrazione; la relazione tra lo scopo dello studio e i cambiamenti in HbA1c erano meno marcati con il regime prandiale che con i regimi basale e doppio. Non è stata osservata nessuna differenza tra i regimi per l'HbA1c finale, i cambiamenti in HbA1c e l'ipoglicemia. I diversi regimi insulinici differivano per la dose totale giornaliera ($38,8 \pm 2,02$ vs. $49,8 \pm 3,09$ vs. $64,7 \pm 4,02$ U/die, $p = 0,0001$), e l'associazione con OAD (55 di 59 vs. 20 di 35 vs. 21 di 49, $X^2 = 37,98$, $p = 0,0001$). L'uso di OAD è stato associato con una più bassa dose di insulina ($46,3 \pm 2,55$ vs. $56,7 \pm 2,87$ U/die, $p = 0,0115$), con un più basso scopo dello studio [fasting blood glucose (FBG) = $107,4 \pm 1,24$ vs. $113,1 \pm 1,77$ mg/dl, $p = 0,0088$], una più bassa HbA1c finale ($7,4 \pm 0,06$ vs. $7,7 \pm 0,11\%$, $p = 0,0068$) e una più alta frequenza di ipoglicemie notturne ($3,8 \pm 0,61$ vs. $1,0 \pm 0,25$ ep/p/y, $p = 0,0252$). La meta-analisi eseguita ha evidenziato che: **1)** il regime basale è risultato meno efficace sull'HbA1c rispetto al regime a doppia somministrazione giornaliera, con una più bassa frequenza di ipoglicemia (14 studi), e di ipoglicemia severa; l'ipoglicemia notturna e severa (ep/p/y) non erano differenti. **2)** Una sub-analisi ristretta sugli studi bilanciati per l'uso di OAD (8 studi) ha avuto risultati simili, ma l'ipoglicemia notturna (ep/p/y) è risultata maggiore con il regime basale. **3)** Il regime basale è risultato meno efficace su HbA1c rispetto al prandiale (8 studi), con una più bassa frequenza di ipoglicemia. Non sono stati disponibili dati sull'ipoglicemia notturna. L'eterogeneità è risultata elevata e non si è ridotta con la stratificazione degli studi per scopo dello studio, dose insulinica e presenza o assenza degli OAD; le dosi di insulina, tuttavia, erano significativamente più basse con i regimi basali rispetto a quelli a doppia somministrazione giornaliera ($t = 4,904$, $p = 0,0005$) o prandiali ($t = 5,911$, $p = 0,0004$). **4)** Il regime a doppia somministrazione giornaliera era meno efficace su HbA1c rispetto a quello prandiale (9 studi), senza differenze sul rischio di ipoglicemia. Non sono stati disponibili dati sull'ipoglicemia notturna, e non sono state trovate differenze nelle ipoglicemie severe. **5)** Nel contesto dei regimi basali (11 studi), i nuovi analoghi dell'insulina sono stati efficaci su HbA1c in maniera simile alle vecchie insuline, con un più basso rischio di ipoglicemia e ipoglicemia notturna e senza differenze per l'ipoglicemia severa. L'eterogeneità è stata elevata e poteva essere ridotta attraverso la stratificazione degli studi per gli analoghi. **6)** Quando stratificati per analoghi, gli effetti su HbA1c sono stati migliori con l'insulina glargine, peggiori con detemir; il rischio di ipoglicemia e ipoglicemia notturna si è ridotto con detemir e glargine. **7)** Nel contesto dei regimi basali (10 studi), i nuovi analoghi sono risultati più efficaci rispetto alle vecchie insuline su HbA1c, determinando un numero inferiore di ipoglicemie e ipoglicemie notturne, senza differenze per le ipoglicemie severe. **8)** La glargine, in studi di comparazione (22 studi), è risultata meno efficace su HbA1c, ma ha determinato meno ipoglicemie e ipoglicemie notturne (frequenza, non ep/p/y) e meno ipoglicemie severe (ep/p/y, non frequenza). L'eterogeneità è stata elevata e poteva essere ridotta attraverso la stratificazione degli studi per il numero totale di iniezioni. **9)** L'effetto benefico della glargine su HbA1c e sull'ipoglicemia è risultato statisticamente significativo solo per una iniezione. **10)** L'insulina detemir, in studi di comparazione (10 studi), è risultata meno efficace su HbA1c e ha indotto meno ipoglicemie e ipoglicemie notturne (ep/p/y). L'eterogeneità è stata elevata e non si è ridotta con la stratificazione degli studi per durata e scopo dello studio, dose insulinica e presenza o assenza degli OAD. Nella meta-analisi eseguita ci sono diverse limitazioni: in primo luogo sono state incluse solo pubblicazioni accessibili non includendo *abstract* o *report* interni e molti studi erano sponsorizzati da industrie farmaceutiche; secondo limite è dovuto al fatto che negli studi considerati erano presenti diverse formulazioni insuliniche e combinazioni; sono stati considerati pochi studi in doppio cieco o *double-dummy* e gli studi in aperto possono essere fonte di errore; nell'intero gruppo di studi considerati, gli episodi ipoglicemici severi sono stati pochi e questo suggerisce che conclusioni in merito debbano essere fatte con grande cautela. Infine, gli studi considerati della durata massima di un anno, non hanno riportato la presenza di complicanze del diabete a lungo termine e ciò sembra suggerire che debba essere fatta una scelta di preferenza tra un controllo ottimale del diabete e la prevenzione dell'ipoglicemia.

Un buon controllo metabolico e l'ipoglicemia dipendono dall'intensità del trattamento; i regimi basali determinano un minor effetto sul controllo metabolico ma sono associati a una più bassa frequenza di ipoglicemia rispetto ai regimi a doppia somministrazione giornaliera o prandiali. I nuovi analoghi, a breve e lunga durata d'azione determinano un miglior controllo e

un minore rischio di ipoglicemia rispetto ai vecchi analoghi; tuttavia, l'effetto protettivo di glargine sembra scomparire nei regimi multi-iniettivi.

Parole chiave: trattamento insulinico, ipoglicemia, meta-analisi/revisione sistematica.

Riferimenti bibliografici

Pontioli AE, Miele L, Morabito A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012 May;14(5):433-46.

**PRISMA statement: lo scopo è aiutare gli autori a segnalare un'ampia schiera di revisioni sistematiche che valutino benefici e danni di un intervento sanitario. Permette di mettere a fuoco le modalità con cui gli autori possono assicurare una rendicontazione completa di revisioni sistematiche e meta-analisi.*

Caratteristiche cliniche ed esiti di endocarditi infettive in pazienti con dispositivi cardiaci impiantabili (CDIE)

A cura del Dott. Dario Botti

Dispositivi impiantabili attivi per cardiologia, che includono *pace-maker* e defibrillatori (ICD), sono utilizzati ampiamente in tutto il mondo, con una stima di 4,2 milioni di pazienti solamente negli Stati Uniti: purtroppo anche le infezioni correlate a questi dispositivi impiantabili sono problematiche serie e sempre più attuali con un aumento del 210% fra il 1993 e il 2008 nei soli Stati Uniti. Si stima che i costi per queste complicanze ammontino a circa 146000 \$ per caso e che le endocarditi infettive correlate ai dispositivi impiantabili abbiano una più alta mortalità rispetto alle sole infezioni senza endocardite.

La patogenesi di queste endocarditi (CDIE) di solito presuppone contaminazioni a livello della cute al momento dell'impianto o anche dopo, e la maggioranza delle infezioni si svolge nella tasca dove viene posizionato il dispositivo (dal 10% al 23%). Ci possono essere fattori di rischio quali malnutrizione, diabete mellito, patologie cutanee e assunzione di terapie farmacologiche quali corticosteroidi o anticoagulanti, ed anche altri fattori come il tipo di *device*, la procedura di gestione del generatore, il flusso di sangue catetere-correlato o un'infezione sternale.

La gestione della CDIE è molto complessa e richiede terapia antibiotica prolungata, rimozione chirurgica e percutanea del *device*, oltre che ad un eventuale reinserimento di un nuovo dispositivo.

L'obiettivo di questo studio osservazionale prospettico è stato descrivere le caratteristiche e gli esiti di CDIE (Endocardite Infettiva associata ad un Dispositivo Cardiaci impiantabile), ponendo particolare attenzione alle infezioni per determinare quei fattori prognostici associati alla necessità di ospedalizzazione o alla mortalità ad un anno dall'intervento.

Sono stati utilizzati i dati provenienti dallo studio "*International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study*" (ICE-PCS), condotto da Giugno 2000 ad Agosto 2006 in 61 centri sparsi in 28 stati. I pazienti erano adulti ospedalizzati per endocardite diagnosticata con un'ecocardiografia o con *criteri di Duke**; inoltre i criteri patologici per la definizione dell'endocardite hanno incluso anche emocolture, analisi dell'elettrocattetero o analisi istologiche dei tessuti adiacenti il *device*.

Oltre a questi criteri l'endocardite nosocomiale è stata definita come un'endocardite infettiva sviluppata in un paziente ospedalizzato da più di 48 ore prima che lo stesso sviluppi quei sintomi tipici dell'endocardite infettiva.

CDIE è stata diagnosticata in 177 pazienti (6,4% del totale) in un gruppo finale di 2760 pazienti con una endocardite infettiva definita. Il profilo clinico della CDIE ha incluso pazienti con un'età avanzata (71,2 anni in media) causata da Stafilococchi di cui 62 pazienti (35%) da *Staphylococcus Aureus* e 56 pazienti (31,6%) da *Staphylococcus coagulans-negativo*; c'è anche un'alta prevalenza di infezione nei pazienti sottoposti a terapia endovenosa, a cura della ferita o ad assistenza domiciliare nei giorni precedenti l'impianto (81 pazienti [45,8%]).

C'era stato un interessamento valvolare già in precedenza in 66 casi (37,3%), soprattutto della valvola tricuspidale (43/177 [24,3%]) associato ad una più elevata mortalità. Le percentuali dell'ospedalizzazione e della mortalità ad un anno dall'impianto sono stati 14,7% (26/177) e 23,2% (41/177). Un'analisi sul rischio proporzionale ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza a un anno per la rimozione del *device* durante l'ospedalizzazione a seguito dell'impianto (28/141 pazienti [19,9%] sono morti in seguito alla rimozione del dispositivo per endocardite infettiva nella degenza post-impianto rispetto a 13/34 [38,2%] che non hanno subito la rimozione del dispositivo impiantabile attivo. [*Hazard Ratio*: 0.42]

Rispetto ai pazienti con endocardite infettiva senza dispositivi impiantati i soggetti con CDIE sono generalmente maschi, più anziani, diabetici. L'età di questa popolazione riflette l'indicazione del *device* impiantabile, ma anche la maggior possibilità di esposizione ad altre terapie farmacologiche e la predisposizione a infezioni dispositivo-correlate.

Inoltre questo studio sottolinea l'alta prevalenza di complicazioni a lungo termine come l'interessamento concomitante delle valvole cardiache (37,2%), insufficienza cardiaca (15,3%) e una persistente batteriemia (15,8%) durante l'ospedalizzazione. Molte di queste complicanze sono comunque associate a ospedalizzazione e a mortalità a un anno dall'impianto. L'alto tasso di mortalità (23,2%) sottolinea la necessità di adottare misure d'intervento, includendo decontaminazione della cute e una terapia antibiotica mirata al momento dell'impianto o della manipolazione del dispositivo. La rimozione del dispositivo post-impianto in caso di CDIE è associata ad un miglioramento della sopravvivenza ad un anno.

**I criteri clinici di Duke per la diagnosi di endocardite infettiva dividono la sintomatologia in criteri maggiori (esami microbiologici positivi, sintomatologia ed analisi ECG positive) e criteri minori (predisposizione ad endocardite infettiva, febbre, fenomeni vascolari ed immunologici). La sussistenza di un certo numero di criteri clinici maggiori e minori definisce il quadro clinico della patologia d'interesse.*

Parole chiave: Endocardite Infettiva associata ad un dispositivo impiantabile, CDIE, Dispositivi Impiantabili Attivi.

Conflitto d'interesse: alcuni autori ricevono benefit e compensi da ditte farmaceutiche e produttori di dispositivi medici impiantabili attivi.

Riferimento bibliografico

Athan E. et al. Clinical Characteristics and Outcome of Infective Endocarditis Involving Implantable Cardiac Devices. JAMA 2012; 307: 1727-35.

Terapia con le pompe per l'infusione dell'insulina nel diabete mellito di tipo 1

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Le serie complicanze microvascolari del diabete sono legate al perdurare e alla severità dell'iperglicemia. Pertanto, è attuale la necessità di aiutare i pazienti a raggiungere livelli glicemici prossimi alla normalità. La "sostituzione dell'insulina fisiologica" è la terapia cardine del diabete mellito di tipo 1 (DMT1) e la pratica della somministrazione giornaliera multiple dell'ormone è il principale opzione di trattamento.

In un Clinical Therapeutics pubblicato sul NEJM pubblicato il 26 aprile 2012, John C. Pickup descrive l'opzione alternativa basata sull'impiego delle pompe per l'infusione dell'insulina.

Oltre 30 anni fa, allo scopo di migliorare il controllo glicemico dei pazienti con DMT1, mimando l'andamento del rilascio dell'insulina in persone senza diabete, è stata introdotta l'infusione continua sottocutanea dell'insulina per mezzo di pompe. Nel corso delle 24 h, le pompe infondono insulina, a lenta velocità basale, attraverso una sottile canula impiantata nel tessuto sottocutaneo; al momento dei pasti il paziente attiva boli di rilascio. Le pompe in uso

consentono di modificare la velocità basale di infusione, di programmarne i cambiamenti (ad es., durante la notte) e di calcolare la dose appropriata dei boli. Diminuendo la variabilità giornaliera osservata con le iniezioni multiple, l'adozione delle pompe per l'infusione dell'insulina può consentire di migliorare il controllo glicemico dei pazienti. Infatti, diverse metanalisi di trial randomizzati e controllati, che hanno indagato gli effetti sul controllo glicemico, mettendo a confronto i trattamenti con le iniezioni multiple giornaliere di insulina e quelli con le pompe per l'infusione dell'insulina hanno dimostrato che i livelli di emoglobina glicata (HbA1c) sono significativamente inferiori nei pazienti che ricorrono all'impiego delle pompe (differenze media tra i trattamenti 0,3-0,6%), e questi risultati si accompagna a una diminuzione della dose di insulina somministrata del 10-20%. Il livello basale della HbA1c è il principale determinante del beneficio del trattamento tra i pazienti che passano dalle iniezioni all'infusione dell'insulina. Ad esempio, quando il livello basale della HbA1c è al 10%, il decremento atteso è circa del 2%, mentre quando il livello basale è al 7% quello atteso è dello 0%. Una metanalisi che ha esaminato la frequenza di ipoglicemia severa (ipoglicemia che richiede l'assistenza da parte di terzi) riportata in trial pubblicati tra il 1996 e il 2006, della durata di almeno 6 mesi e che hanno incluso pazienti con un'alta frequenza iniziale di ipoglicemia severa, ha dimostrato che la frequenza di questo evento avverso è significativamente maggiore con le iniezioni multiple giornaliere invece che con l'infusione dell'insulina attraverso le pompe (rapporto delle frequenze 4,19, IC 95% 2,86-6,13). La maggiore riduzione è stata osservata tra i pazienti che hanno avuto il maggior numero di episodi di ipoglicemia severa mentre stavano ricevendo la terapia con iniezioni. Diversi trial hanno anche valutato la qualità di vita dei pazienti che sono ricorsi al trattamento con le pompe. Nonostante la variabilità dei risultati una revisione Cochrane conclude che in termini di soddisfazione del trattamento, di qualità della vita e di percezione di salute generale e mentale in molti studi il trattamento con le pompe è stato preferito a quello con le iniezioni multiple di insulina.

L'impiego delle pompe per l'infusione dell'insulina è da riservare ai pazienti per i quali esiste una robusta evidenza di beneficio. Ciò comprende generalmente i pazienti adulti che nonostante i tentativi di raggiungere il controllo glicemico con le somministrazioni giornaliere multiple hanno uno scarso controllo dell'iperglicemia o ipoglicemie invalidanti. In generale le stesse indicazioni si applicano anche ai bambini. Tuttavia, dato che per alcuni bambini le iniezioni giornaliere multiple di insulina sono ritenute impraticabili o inappropriate, i quali potrebbero essere incapaci o riluttanti ad iniettarsi l'insulina a scuola o potrebbero aver bisogno di aiuto da parte dei genitori durante la giornata, alcuni esperti suggeriscono l'impiego delle pompe di infusione come trattamento per i bambini nonostante l'assenza di un primo fallimento nel raggiungimento di un adeguato controllo glicemico con le iniezioni di insulina. Il trattamento degli adolescenti è altresì una sfida impegnativa, sia nel caso quando effettuato tramite le iniezioni multiple sia quando sono adottate le pompe per l'infusione dell'insulina. I problemi comprendono la mancata aderenza alla terapia, l'insulino-resistenza, i cambiamenti dell'attività. Queste variabili sono spesso gestite in modo più efficiente con l'impiego delle pompe, piuttosto che con le iniezioni multiple di insulina. Infine, il trattamento con le pompe per l'infusione dell'insulina potrebbe essere adottato nel corso della gravidanza. Tuttavia, in questo periodo occorre prestare attenzione alle conseguenze della chetoacidosi. Infatti, in generale l'adozione dell'infusione comporta la costituzione in ogni momento di depositi sottocutanei di insulina più piccoli rispetto alle iniezioni dell'ormone. Questo, fatto potrebbe essere altresì aggravato in caso di mal funzionamento della pompa o dall'aumento della necessità di insulina. Tuttavia, nella pratica è stato riportato che la frequenza di chetoacidosi è simile tra il trattamento con le iniezioni multiple giornaliere e l'uso delle pompe per l'infusione dell'insulina. Nell'iniziare il trattamento con le pompe per l'infusione dell'insulina in donne in gravidanza è ragionevole applicare i criteri menzionati sopra, ma aggiustamenti per livelli più bassi della HbA1c necessari nel corso della gravidanza.

L'impiego delle pompe per l'infusione dell'insulina dovrebbe essere intrapreso sotto la guida di un gruppo specializzato ed esperto che comprende un medico, un infermiere e un dietista. È necessario che nel corso della giornata il paziente frequentemente (4-6 volte) si autocontrolli la glicemia, valuti l'apporto dei carboidrati e collabori con il gruppo che lo segue allo scopo di apprendere il corretto impiego del dispositivo. Le pompe disponibili sono munite di un serbatoio che può contenere 200-300 unità di insulina, di una batteria con una vita effettiva di diverse settimane e di un controllo elettronico dell'operatività del dispositivo. Rilasciano

l'insulina attraverso un tubo di plastica tipicamente di 60-110 cm, che termina con una canula in Teflon o con un ago in acciaio inossidabile collocato nel tessuto sottocutaneo, manualmente o automaticamente per mezzo di un dispositivo a di posizionamento a scatto. Il sito di infusione più comune è la parete anteriore dell'addome; è possibile ricorrere ad altri siti che però generalmente si caratterizzano per una più lenta velocità di assorbimento dell'insulina. La canula e il sito di infusione dovrebbero essere cambiati ogni 2-3 giorni per evitare la lipodistrofia, il deterioramento del controllo glicemico e per diminuire il rischio di infezione al sito di infusione. Attualmente le insuline di scelta sono quelle monomeriche a rapida azione (aspart, lispro e glulisina). Per selezionare la velocità basale iniziale è necessario calcolare la dose giornaliera iniettata diminuita al 20%; la velocità di infusione è poi calcolato dimezzando questo valore. La velocità di infusione durante la notte dovrebbe essere aggiustata per mantenere la glicemia al valore *target*. La dose dei boli pre-pasti è stimata dal contenuto di carboidrati del pasto che si intende consumare, dalla sensibilità all'insulina del paziente, da una dose di correzione basata sul livello della glicemia pre-pasto, dalla deviazione dalla glicemia *target* e da un fattore legato alla sensibilità all'insulina. Terminata una fase iniziale di circa 6 mesi, durante la quale i pazienti sono seguiti tramite frequenti visite e contatti, il *follow-up* in genere non prevede visite più frequenti di quelle richieste nel caso dei pazienti che ricorrono al trattamento tramite iniezioni giornaliere multiple. Circa il 20% dei pazienti che adottano il trattamento mediante le pompe continua ad avere un controllo glicemico problematico. Questi pazienti potrebbero avere un ulteriore miglioramento attraverso l'aggiunta del monitoraggio continuo del glucosio. Il trattamento con le pompe per l'infusione dell'insulina dovrebbe essere interrotto in assenza di miglioramento sostenuto del livello della HbA1c, della frequenza o della severità degli episodi di ipoglicemia, se insorgono controindicazioni o se il paziente ha ricorrenti infezioni; deve essere interrotto se il paziente richiede di ritornare al trattamento tramite iniezioni giornaliere multiple. Tuttavia in molti centri la frequenza di interruzioni è $\geq 5\%$.

L'infusione continua sottocutanea di insulina è più costosa delle iniezioni giornaliere multiple: al costo delle pompe (circa 5.000-7.000\$) è necessario sommare i costi aggiuntivi per i set di infusione, i serbatoi, le batterie (circa 2.500\$/anno) e per il lavoro dello staff e l'apprendimento. Gli studi costo-efficacia suggeriscono che il rapporto incrementale costo-*effectiveness* per il trattamento con le pompe per l'infusione dell'insulina confrontato al trattamento tramite iniezioni giornaliere multiple, per anno di vita aggiustato per la qualità è compreso tra 25.000\$ e 55.000\$, indicando quindi che il trattamento tramite le pompe per l'infusione potrebbe essere considerato costo-efficace. Occorre tuttavia sottolineare che alcuni aspetti relativi al miglioramento della qualità della vita non sono facilmente catturabili dagli studi costo-*effectiveness*. I miglioramenti riportati dai pazienti che hanno adottato il trattamento mediante le pompe per l'infusione dell'insulina riguardano la flessibilità dello stile di vita, l'energia, il benessere, le relazioni familiari e la capacità di svolgere i propri compiti in modo efficiente e sicuro.

Le U.K. *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) raccomanda di prendere in considerazione l'impiego delle pompe per l'infusione dell'insulina quando il paziente ha livelli di HbA1c $\geq 8,5\%$ (La *Société Francophone du Diabète* quando il livello è $\geq 7,5\%$) e nel caso di bambini di età < 12 anni se le iniezioni giornaliere multiple di insulina sono impraticabili o inappropriate. Le linee-guida prodotte dalla *American Association of Diabetes Education* (e altre linee-guida) sottolineano come ulteriore criterio per intraprendere il trattamento con le pompe per l'infusione dell'insulina le "frequenti e imprevedibili fluttuazioni della glicemia" e la "percezione da parte del paziente che la gestione del diabete gli impedisce di perseguire i propri obiettivi personali e professionali".

L'impiego delle pompe per l'infusione dell'insulina da parte dei pazienti con DMT1 può consentire loro di migliorare il controllo glicemico, la qualità della vita, di diminuire l'indice di massa corporea e la dose di insulina somministrata.

Parole chiave: pompe per l'infusione dell'insulina, controllo glicemico e qualità della vita, clinical therapeutics.

Conflitto d'interesse: Nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico: Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *NEJM* 2012;366:1616-1624.

Insorgenza di trombosi con l'uso di stent medicati e stent metallici: le evidenze di un'ampia e dettagliata metanalisi "a rete"

A cura delle Dott.sse Maria Cecilia Giron e Anna Bin

La maggiore sicurezza degli stent medicati (drug-eluting stent) rispetto agli stent metallici in relazione al rischio di restenosi intrastent e ischemia conseguente a rivascolarizzazione è stata dimostrata da studi controllati randomizzati, metanalisi e studi osservazionali. Tuttavia, questo argomento è ancora oggetto di dibattito dal momento che l'impiego di diversi stent di seconda generazione è stato approvato sulla base di studi di non inferiorità verso i dispositivi di prima generazione. Inoltre sono stati condotti solo pochi studi di confronto diretto fra le diverse tipologie di stent di seconda generazione o fra questi e quelli metallici. D'altra parte, la ridotta frequenza di trombosi da stent richiederebbe studi con campioni molto numerosi di pazienti per ottenere una stima accurata delle differenze di outcome in seguito trattamento con questi dispositivi. Scopo dello studio effettuato da ricercatori di diversi Paesi (Italia, Svizzera, Giappone, Sud Corea, Germania, Olanda e Stati Uniti) è stato l'applicazione di una metanalisi "a rete" per valutare se ci sono differenze significative nel rischio di trombosi da stent tra dispositivi di prima e seconda generazione e tra stent medicati e metallici.

L'analisi è stata effettuata prendendo in considerazione esclusivamente gli stent medicati approvati dall'FDA, in quanto costituiscono i dispositivi con evidenza maggiore di efficacia e sicurezza: Cypher a eluizione di sirolimus (Cypher sirolimus-eluting stent, SES; Cordis Corp, Miami Lakes, FL, USA), Taxus a eluizione di paclitaxel (Taxus paclitaxel-eluting stent, PES sia Express che Liberté; Boston Scientific c, Natick, MA, USA), Xience V in cobalto-cromo a rilascio di everolimus (Xience V cobalt-chromium everolimus-eluting stent, CoCr-EES; Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), stent in platino-cromo a eluizione di everolimus (platinum-chromium everolimus-eluting stents, PtCr-EES; Boston Scientific c), stent rivestito da un polimero a base di fosforilcolina a eluizione di zotarolimus (phosphorylcholine-based zotarolimus-eluting stent, PC-ZES) e Resolute a rilascio di zotarolimus (Resolute zotarolimus-eluting stents, Re-ZES; both Medtronic, Santa Rosa, CA, USA).

L'endpoint primario predefinito era rappresentato dal tasso di trombosi certa da stent, definita secondo i criteri dell'Academic Research Consortium (ARC), a 1 anno di trattamento; l'endpoint secondario predefinito includeva la combinazione di trombosi da stent certe e probabili secondo l'ARC, compresa la trombosi precoce (≤ 30 giorni), tardiva (31 giorni - 1 anno), molto tardiva (1-2 anni) e le trombosi certe o probabili a 2 anni dall'impianto dello stent. Nelle analisi cumulative a 1 e 2 anni, ogni paziente è stato contato una sola volta, pur avendo presentato episodi multipli di trombosi da stent.

Gli studi controllati randomizzati più rilevanti inclusi nella metanalisi sono stati individuati attraverso ricerche su MEDLINE, Cochrane database, Embase, TCTMD, ClinicalTrial.gov, Clinical Trial Results, Cardio Source, e valutando anche abstract e comunicazioni presentati ai più importanti congressi sulle patologie cardiovascolari. Le parole chiave usate per la ricerca sono state: "studio clinico randomizzato", "stent medicato", "stent a eluizione di everolimus", "stent a eluizione di paclitaxel", "stent a eluizione di sirolimus", "stent a eluizione di zotarolimus" e "stent metallico".

Per stabilire se il materiale raccolto rispondeva ai criteri di inclusione, i titoli, gli abstract e gli studi sono stati revisionati e analizzati in maniera indipendente da due ricercatori.

Su 2602 sperimentazioni inizialmente selezionate solo 49 rientravano nei criteri di inclusione e sono stati utilizzati per questa metanalisi che ha così valutato 50.844 pazienti assegnati in maniera casuale ai diversi gruppi di trattamento. L'insorgenza di trombosi certa a 1 anno dall'impianto dello stent risultava significativamente minore con CoCr-EES rispetto agli stent metallici (OR 0,23; 95% CI 0,13-0,41); questo risultato era significativo già prima dei 30 giorni di trattamento (OR 0,21; 95% CI 0,11-0,42) e si manteneva tale per tutto il periodo 31 giorni-1 anno (OR 0,27; 95% CI 0,08-0,74). Il dispositivo CoCr-EES era associato anche a un tasso significativamente minore di trombosi certa da stent rispetto a PES (OR 0,28; 95% CI 0,16-0,48), SES (OR 0,41; 95% CI 0,24-0,70), PC-ZES (OR 0,21; 95% CI 0,10-0,44) e Re-

ZES (OR 0,14; 95% CI 0,03-0,47). A 2 anni di follow-up, CoCr-EES era ancora associato a un tasso significativamente inferiore di trombosi certa rispetto agli stent metallici (OR 0,35; 95% CI 0,17-0,69) e ai PES (OR 0,34; 95% CI 0,19-0,62). Nessun altro stent medicato ha dimostrato un tasso inferiore di trombosi certa rispetto agli stent metallici a 2 anni di follow-up.

In conclusione, negli studi controllati randomizzati condotti fino ad oggi, CoCr-EES è risultato essere il dispositivo col più basso tasso di trombosi da stent a 2 anni dall'impianto, anche quando confrontato con gli stent metallici. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare questa evidenza, tenendo in considerazione che la trombosi è solo uno dei parametri per definire il profilo di sicurezza ed efficacia degli stent medicati, in quanto, al momento dell'impianto, dovrebbero essere valutate anche altre caratteristiche del dispositivo e gli esiti clinici prevedibili per il singolo paziente.

Nell'editoriale di accompagnamento, si sottolinea che la metanalisi "a rete" permette soltanto il confronto indiretto tra gli stent medicati che non sono stati precedentemente studiati da trial clinici randomizzati e presenta alcuni limiti, lasciando ancora aperti quesiti importanti. In primo luogo, un follow-up di 2 anni non sembra sufficiente per studiare completamente il rischio di trombosi tardiva da stent, in quanto il neoateroma potrebbe svilupparsi precocemente e quindi più frequentemente con gli stent medicati in questo intervallo di tempo, a fronte di possibili reazioni avverse tardive con gli stent metallici, valutabili solo in un periodo più lungo. In secondo luogo, la trombosi certa da stent dovrebbe essere confermata da dati oggettivi, quali esami angiografici o patologici, dal momento che con l'uso dei criteri definiti dall'ARC potrebbe essere sottostimata la vera incidenza della patologia. D'altra parte, è necessario considerare che la trombosi da stent può presentarsi spesso come morte o infarto del miocardio, per cui sarebbe utile confermare i risultati ottenuti da questo studio con un'ulteriore analisi impiegando un endpoint composito, comprendente morte, infarto del miocardio e trombosi. In conclusione, sono necessari ulteriori studi per valutare gli effettivi vantaggi degli stent medicati, in particolare di CoCr-EES, rispetto agli stent metallici, dal momento che il lavoro di Palmerini e colleghi ha messo in relazione evidenze ottenute con trial disegnati in maniera tra loro differente. Tuttavia, il numero ridotto di trombosi nei primi 2 anni dall'impianto di CoCr-EES rappresenta sicuramente un risultato positivo, tanto che questo stent potrebbe essere considerato uno standard di confronto nella valutazione di nuovi dispositivi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: stent metallici, stent medicati, trombosi.

Riferimento bibliografico

Palmerini T. et al. L et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Biomed Mater Res A*. 2011;97:201-211.
Ormiston JA, Webster MWI. Stent thrombosis: has the firestorm been extinguished? *The Lancet* 2012;379: 1368-1369.



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

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

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

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 Anna Bin (Università di Padova) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dr.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) 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**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: webmaster@sifweb.org

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva

dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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