



Newsletter numero 124 del 01.06.2013

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

- Utilizzo di benzodiazepine o di farmaci correlati alle benzodiazepine e rischio di cancro: uno studio caso-controllo basato sulla popolazione
- Esposizione prenatale al valproato e rischio di disturbo dello spettro autistico e di autismo infantile
- Uso di azitromicina e mortalità cardiovascolare
- La metformina migliora la funzione endoteliale in soggetti con diabete mellito di tipo 1: studio pilota randomizzato placebo-controllato
- Associazione tra frequenza cardiaca a riposo, indice cronotropo e outcome a lungo termine in pazienti con insufficienza cardiaca in terapia con β -bloccanti: dati dallo studio HF-ACTION
- Efficacia a lungo termine del trattamento adiuvante con tamoxifene protratto per 10 anni rispetto all'interruzione a 5 anni dopo la diagnosi di tumore mammario positivo ai recettori per gli estrogeni (ER-positivo): studio randomizzato ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter)
- Costo-efficacia di sorafenib nei pazienti affetti da carcinoma epatocellulare

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- La necessità di un attento esame per una Vigilanza sui Dispositivi Medici in Europa
- Efficacia disinfettante di salviette detergenti applicate sulla superficie esterna di un dispositivo medico contaminato con sangue o Streptococcus Pneumoniae
- Monitoraggio e ottimizzazione dell'efficacia del processo di pulizia di dispositivi medici e chirurgici

Utilizzo di benzodiazepine o di farmaci correlati alle benzodiazepine e rischio di cancro: uno studio caso-controllo basato sulla popolazione
A cura della Dott.ssa Serena Bodei

Le benzodiazepine e i farmaci correlati ad esse (benzodiazepine-related drugs, BZRD) sono tra i farmaci più usati nei Paesi Occidentali, principalmente per il trattamento di ansia ed insonnia. Un aumento anche solo moderato del rischio di cancro in seguito ad utilizzo di BZRD avrebbe importanti implicazioni sulla salute pubblica, ma la questione del potenziale carcinogenico dei BZRD è ancora irrisolta. In seguito ad uno studio di coorte pubblicato recentemente, è riemerso il controverso problema dell'associazione tra impiego di BZRD e rischio di cancro: questo ha riportato un aumento del 35% del rischio di cancro tra gli utilizzatori di BZRD (anche tra quelli con una bassa esposizione cumulativa) rispetto ai non utilizzatori (Kripke DF et al, BMJ Open 2012; 2: e000850; SIF Farmaci in evidenza n. 99).

Obiettivo dello studio è stato valutare l'eventuale associazione tra l'utilizzo di benzodiazepine o di BZRD e il rischio di cancro.

I registri nazionali danesi (Danish Cancer Registry*, Danish National Patient Register**, Danish National Prescription Registry^S, Danish Civil Registration System^{SS}, collegati tra loro mediante un numero di identificazione personale, assegnato a tutti gli abitanti in Danimarca a partire dal 1968, che codifica sesso e data di nascita) offrono possibilità uniche per affrontare tali temi di ricerca in virtù della loro alta copertura, del lungo follow-up e, generalmente, dell'alta validità. Questi registri sono stati utilizzati per disegnare uno studio caso-controllo di tutti i tumori incidenti in Danimarca nel periodo compreso tra il 2002 ed il 2009, affrontando la potenziale associazione tra BZRD e rischio di cancro. Lo studio è stato disegnato come un'analisi caso-controllo basata sulla popolazione. È stato stimato l'odds ratio (OR) per il cancro associato all'uso di BZRD facendo un confronto della prevalenza di uso di BZRD tra persone con cancro (casi) e persone senza (controlli). Nel periodo che va dal 1 gennaio 2002 al 31 dicembre 2009 sono stati identificati 149.360 casi, con diagnosi primaria di cancro; questi sono stati associati (1:8), per età, sesso, anno e mese di nascita, a 1.194.729 controlli senza cancro. I criteri di eleggibilità sono stati: aver vissuto in Danimarca dal 1995 fino all'index date, ossia l'inizio della terapia. Era anche richiesta una diagnosi di cancro nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2002 ed il 31 dicembre 2009, assolutamente non prima dell'index date (tranne che per il cancro cutaneo non-melanoma). Ai controlli è stato assegnato un index date identico a quello della data di diagnosi per il corrispondente caso. Sono stati esclusi tutti i soggetti che hanno utilizzato ansiolitici, ipnotici o sedativi nei due anni precedenti quelli per i quali c'erano dati disponibili sulle prescrizioni (1995-96), in quanto era probabile che avessero utilizzato BZRD anche prima del 1995, e l'inclusione di questi individui avrebbe potuto causare degli errori di classificazione nelle subanalisi. I casi ed i controlli sono stati considerati utilizzatori di BZRD a lungo termine se hanno avuto prescrizioni per una quantità cumulativa 500 DDD (defined daily doses) in un periodo compreso tra 1 e 5 anni prima dell'index date (il periodo di latenza di un anno è stato introdotto in quanto è noto che l'uso di alcuni farmaci aumenta nell'anno precedente la diagnosi di cancro, probabilmente a causa dei primi sintomi correlati al cancro ancora non rilevati). Il problema degli studi sull'uso di BZRD è che il trattamento può essere cronico o episodico, per questo è stata effettuata un'analisi esplorativa per definire la durata che doveva essere assegnata ad ogni prescrizione. Al termine dell'analisi, a ciascuna prescrizione è stato assegnato un periodo di esposizione di 15 settimane (105 giorni): se la prescrizione di BZRD successiva si verificava entro questo periodo, significava che il tipo di trattamento era cronico, mentre se avveniva successivamente, indicava un trattamento episodico.

L'utilizzo di BZRD a lungo termine è stato riportato in 2527 (1,7%) dei casi ed in 17870 (1,5%) dei controlli con un OR di 1,09 (IC 95% 1,04 - 1,14). Quasi tutti i tipi di cancro hanno mostrato OR vicine all'unità, con IC sovrapposti ad 1. Le eccezioni sono state rappresentate dal cancro allo stomaco, al fegato, al polmone, al rene, al pancreas, al retto, all'utero. Complessivamente sono state rilevate solo delle piccole differenze negli OR tra i vari livelli di esposizione, da 1,03 a 1,09 per l'esposizione cumulativa, da 1,03 a 1,11 per la durata dell'esposizione e da 1,02 a 1,08 per la dose media giornaliera. L'OR per le benzodiazepine è risultato più alto di quello per i farmaci correlati ad esse, 1,17 (IC 95% 1,09-1,25) vs 1,06 (1,00 - 1,12). Sono state trovate

solo delle piccole differenze negli OR tra i vari sottogruppi di pazienti, la più grande è stata vista tra quelli > 80 anni e quelli nei due gruppi più giovani (OR 1,11 – 1,12). L'esclusione dei casi classificati come non-esposti ed i controlli che hanno avuto la prescrizione di BZRD dopo la data indice, imitando il disegno dello studio pubblicato da Kripke DF et al (BMJ Open 2012; 2: e000850), ha aumentato l'OR complessivo a 1,35 (IC 95% 1,28 – 1,41).

Non è stata trovata alcuna associazione tra l'utilizzo di BZRD a lungo termine e il rischio di cancro. Non sono stati trovati effetti dose-risposta apparenti.

Lo studio presenta alcune limitazioni. Prima di tutto, i dati non contenevano informazioni sullo stile di vita, questi potrebbe agire come "confounder". Gli utilizzatori di BZRD potrebbero avere un maggiore utilizzo di alcol, tabacco rispetto ai non utilizzatori e quindi un rischio più alto di sviluppare alcuni tumori.

Come detto, i risultati dello studio non supportano un effetto carcinogenico dei BZRD. Molti OR sono vicini all'unità, tranne alcuni che possono essere apparentemente spiegati da uno stile di vita confondente. In conclusione, l'utilizzo di BZRD dovrebbe essere evitato oppure riservato per uso a breve termine in gruppi selezionati di pazienti per ragioni diverse dall'aumentato rischio di cancro.

Parole chiave: benzodiazepine, carcinogenesi

Conflitto d'interesse: Due autori hanno partecipato a studi finanziati da Aziende farmaceutiche produttrici di benzodiazepine, con il finanziamento versato alle istituzioni dov'erano impiegati. Un autore ha ricevuto finanziamenti da una Azienda farmaceutica.

Bibliografia:

Pottegard A et al. Use of benzodiazepines or benzodiazepine related drugs and the risk of cancer: a population-based case-control study. Br J Clin Pharmacol 2012; 75 (5): 1356-1364.

Note:

*Danish Cancer Registry, contiene casi di cancro a livello nazionale a partire dal 1943. Le diagnosi di cancro in questo registro sono in accordo con International Classification of Diseases, ICD per Oncologia dal 1977 al 2003 (ICD-0-1-3) e con ICD-10 dal 2004.

**Danish National Patient Register, contiene dati su tutte le ospedalizzazioni non psichiatriche in Danimarca a partire dal 1978 e sulle visite ambulatoriali dal 1995. Le diagnosi di cancro in questo registro sono in accordo con ICD-8 dal 1978 al 1993 ed ICD-10 dal 1994.

§Danish National Prescription Registry, contiene dati su tutte le prescrizioni di farmaci ai cittadini danesi dal 1995. Le prescrizioni comprendono il tipo di farmaco, la data di erogazione e la quantità, non sono invece disponibili informazioni sul dosaggio ed indicazioni per la prescrizione. I farmaci sono classificati secondo l'Anatomic Therapeutic Chemical index.

§§Danish Civil Registration System, contiene informazioni sulle date di morte e sulla migrazione da e per la Danimarca, che ci hanno permesso di estrarre controlli e di rintracciare tutti i soggetti.

Esposizione prenatale al valproato e rischio di disturbo dello spettro autistico e di autismo infantile

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'esposizione nel corso della gravidanza ai farmaci antiepilettici (FAE) è stata associata a un aumento del rischio di malformazioni congenite e di sviluppo cognitivo ritardato per la progenie. Inoltre, in bambini esposti in utero all'acido valproico sono stati descritti sintomi dell'autismo, ma la solidità di queste evidenze è incerta per i limiti metodologici degli studi (Moore, et al. J. Med. Genet. 2000;37:489-497; Rasalam et al. Dev Med Child Neurol. 2005;47:551-555; Bromley, et al., Neurology 2008;71:1923-1924; Bromley et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. doi:10.1136/jnnp-2012-304270).

Lo studio, di coorte population-based, ha valutato l'associazione tra l'impiego del valproato nel corso della gravidanza e il rischio per la progenie di disturbi dello spettro autistico e di autismo infantile.

Esaminando il Danish Civil Registration System sono stati identificati i nati in Danimarca dal 1 gennaio 1996 al 31 dicembre 2006. Poiché in questo Paese i FAE sono dispensati solo dietro prescrizione, è stato esaminato il Danish Prescription Register per ricavare le informazioni sulle prescrizioni dal 1 gennaio 1996. La finestra di esposizione è stata definita come l'intervallo tra i 30 giorni prima della data stimata del concepimento e quella della nascita. L'esposizione ai FAE è stata definita in caso di prescrizione di farmaci con codice ATC N03A (farmaci antiepilettici) o N05BA09 (clobazam). Il rischio per la progenie di diagnosi di disturbi dello spettro autistico o di autismo infantile è stato stimato, oltre che per il valproato, anche per altri FAE (carbamazepina, clonazepam, lamotrigina e oxcarbazepina). La dose giornaliera media stimata del valproato è stata calcolata dalla quantità dispensata entro la finestra di esposizione, divisa per il numero di giorni del periodo. Dal confronto con la defined daily dose (DDD), la dose giornaliera media stimata è stata classificata come alta (>750 mg/die) e bassa (<750 mg/die). Per identificare i bambini con diagnosi di disturbo dello spettro autistico (codici ICD-10, F84.0, F84.1, F84.5, F84.8 e F84.9) e di autismo infantile (F84.0) è stato esaminato il Danish Psychiatric Central Register. Lo stesso registro è stato esaminato per identificare i genitori con diagnosi di disturbi psichiatrici prima della nascita dei loro figli (codici ICD-8, 290-315 e codici ICD-10, F0.00-F99.9). Dal Danish Birth Register sono state ricavate le informazioni su età gestazionale, peso alla nascita e numero di parti. Esaminando il National Hospital Register sono stati identificati i bambini con malformazioni congenite (codici ICD-10, Q0-Q99, tranne Q35, testicoli non discesi e Q65, deformità congenite dell'anca, a causa della bassa validità di queste diagnosi) e i genitori con diagnosi di epilessia prima della nascita dei loro figli (codici ICD-8, 345 e ICD-10, G40 e G41). I bambini sono stati seguiti dalla nascita alla comparsa della prima tra le seguenti opzioni: morte, emigrazione, diagnosi di disturbo dello spettro autistico o di autismo infantile o il 31 dicembre 2010.

L'outcome primario è stato l'hazard ratio (HR) per disordine dello spettro autistico o di autismo infantile dopo esposizione al valproato nel corso della gravidanza. È stata utilizzata la regressione di Cox per stimare i valori di HR, con l'età del bambino come scala temporale sottostante e la frequenza basale delle diagnosi stratificata per ogni gruppo per anno di nascita, in modo da aggiustare per la crescente prevalenza del disordine. Inoltre, i valori di HR sono stati aggiustati per i fattori di rischio per l'autismo (età genitoriale al concepimento, storia di interesse psichiatrico dei genitori, età gestazionale, peso alla nascita, sesso del bambino, malformazioni congenite e numero di parti). Usando il metodo di Kaplan-Meier, per l'outcome primario è stata anche stimata l'incidenza cumulativa (rischio assoluto) di disordine dello spettro autistico e di autismo infantile per i bambini non esposti. Per stimare il rischio assoluto per bambini esposti, le stime sono state moltiplicate per i valori aggiustati del HR. L'outcome secondario è stato il rischio di autismo in seguito all'esposizione al valproato dopo stratificazione per l'epilessia materna prima della nascita.

La coorte è stata composta da 655615 bambini. L'età media al termine del follow-up è stata 8,84 anni (range, 4-14; mediana 8,85). Nel corso dello studio, 5437 bambini hanno avuto diagnosi di disordini dello spettro autistico e 2067 di autismo infantile. I bambini esposti a FAE nel corso della gravidanza sono risultati 2644, quelli esposti al valproato 508.

Dopo 14 anni di follow-up, il rischio assoluto per la diagnosi di disordine dello spettro autistico è stato 1,53% (IC 95%, 1,47-1,58%) e per quella di autismo infantile 0,48% (0,46-0,51%). L'impiego del valproato nel corso della gravidanza è stato associato a un rischio assoluto per il disordine dello spettro autistico del 4,42% (2,59-7,46%; HR aggiustato 2,9; 1,7-4,9) e per l'autismo infantile del 2,50% (1,30-4,81%; 5,2; 2,7-10,0).

Anche esaminando i bambini nati da madri che hanno impiegato il valproato nel corso della gravidanza, rispetto a quelli nati da madri che hanno interrotto l'impiego del farmaco almeno 30 giorni prima del concepimento, è stato riscontrato un rischio accresciuto per il disordine dello spettro autistico (HR aggiustato 2,2; 1,02-4,9) e di autismo infantile (5,6; 1,7-18,1).

L'analisi ristretta alla progenie delle donne con storia di epilessia ha mostrato che il rischio assoluto di diagnosi di disordine dello spettro autistico tra i 432 bambini esposti al valproato è stato 4,15% (2,20-7,81%; HR aggiustato 1,7; 0,9-3,2) e quello di diagnosi di autismo infantile è stato 2,95% (1,42-6,11%; 2,9; 1,4-6,0). I valori ricavati dai 6152 bambini non esposti al valproato sono stati, rispettivamente, 2,44% (1,88-3,16%) e 1,02% (0,70-1,49%). L'analisi ristretta alla progenie delle donne senza storia di epilessia ha rivelato che il rischio assoluto di diagnosi di disordine dello spettro autistico, tra i 76 bambini esposti al valproato, è stato

6,67% (2,12-20,6%; 4,4; 1,4-13,6) e quello di diagnosi di autismo infantile 1,86% (0,24-13,8%; 3,9; 0,5-28,9); i valori ricavati dai 648955 bambini non esposti al valproato sono stati, rispettivamente, 1,52% (1,46-1,57%) e 0,48% (0,45-0,51%).

I valori di HR per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico e di autismo infantile ricavati dai 441 bambini esposti al valproato nel corso del primo trimestre di gravidanza sono stati, rispettivamente, 2,9 (1,6-5,1) e 4,7 (2,2-9,9). I valori ricavati dai 67 bambini esposti al valproato in un periodo più avanzato della gravidanza 3,1 (0,8-12,2) e 8,3 (2,1-32,4). Quelli ricavati dai 388 bambini esposti al valproato in monoterapia 3,0 (1,7-5,4) e 4,9 (2,3-10,3). Quelli ricavati dai 120 bambini esposti al valproato in politerapia 1,9 (0,5-7,7) e 5,2 (1,3-21,3). I valori di HR per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico e autismo infantile ricavati dai 183 bambini esposti ad alte dosi di valproato sono stati, rispettivamente, 2,5 (1,03-6,1) e 4,3 (1,4-13,4), quelli ricavati dai 325 bambini esposti a basse dosi di valproato 3,2 (1,7-6,2) e 5,4 (2,4-12,1).

I valori di HR ricavati dai bambini esposti ad altri FAE sono stati: lamotrigina (n=647), 1,7 (0,5-5,2) e 1,7 (0,8-3,5); carbamazepina (n=386), 1,4 (0,4-5,8) e 1,0 (0,4-2,8); oxcarbazepina (n=321), 1,0 (0,1-6,9) e 2,1 (0,96-4,6); clonazepam (n=269), 0,9 (0,1-6,7) e 0,7 (0,2-2,9).

L'impiego del valproato nel corso della gravidanza si associa a un significativo aumento del rischio di diagnosi di disordine dello spettro autistico e di autismo infantile nella progenie, anche dopo aggiustamento per l'epilessia della madre. Queste evidenze devono essere tenute in considerazione nella valutazione del rapporto beneficio/rischio per quelle donne che sono in età fertile che necessitano dell'impiego di valproato.

Nell'editoriale di accompagnamento K.J. Meador e D.W. Loring sottolineano che ad oggi lo studio di Christensen et al. fornisce l'evidenza più solida a favore dell'associazione tra esposizione fetale al valproato e aumentato rischio di autismo e di disordine dello spettro autistico. I punti di forza dello studio comprendono il fatto di essere un studio population-based, l'ampia corte, l'esteso follow-up e la piccola (3%) perdita al follow-up, che ha diminuito il rischio di selection bias. Gli autori hanno aggiustato le analisi per numerosi fattori di potenziale confondimento per l'autismo. I limiti comprendono il fatto di non aver considerato adeguate informazioni sull'impiego di folato periconcezionale o in una fase più avanzata della gravidanza, sull'impiego di alcol e di sostanze illecite nel corso della gravidanza e la possibilità di aver perso diagnosi di disturbi psichiatrici nei genitori. Il numero insufficiente di madri che hanno assunto il valproato solo in gravidanza avanzata, non permette di determinare eventuali variazioni del rischio allo scorrere dei trimestri. Questo studio non ha rilevato una relazione diretta tra la dose del farmaco e il rischio di autismo, tuttavia le dosi sono state dedotte dalle dispensazioni delle prescrizioni e non sono disponibili informazioni sulle reali dosi assunte. In aggiunta non è disponibile alcuna misura sia della aderenza alla terapia sia dei livelli ematici di valproato. Pertanto, non è chiaro se alcune dosi siano più sicure di altre.

Il valproato è un trattamento efficace non solo per le crisi epilettiche, ma anche per il dolore, il disturbo bipolare e altri disturbi. Meno del 20% circa delle prescrizioni di valproato sono destinate al trattamento dell'epilessia o delle crisi epilettiche in ragazze e donne di età 15-44 anni. Tuttavia, per la maggioranza delle donne con questi disturbi, sono disponibili altre opzioni terapeutiche. Le conoscenze relative ai rischi associati all'esposizione prenatale a molti farmaci impiegati per il trattamento delle crisi epilettiche, del dolore e del disturbo bipolare sono limitate, ma i dati per alcuni farmaci impiegati per il trattamento di ciascuno di questi disturbi indicano che il rischio associato al loro impiego è inferiore a quello del valproato. Alla luce delle evidenze che legano l'esposizione prenatale al valproato al rischio di malformazioni congenite, di compromissione cognitiva e di autismo, l'impiego di questo farmaco da parte delle donne in età fertile dovrebbe essere minimizzato, mentre quello di farmaci alternativi dovrebbe essere preso in considerazione. Se nessuna alternativa efficace può essere trovata, dovrebbero comunque essere adottate le più basse dosi efficaci del farmaco.

Parole chiave: valproato, autismo, studio di coorte.

Conflitto di Interessi: Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto contributi da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Christensen, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA 2013; 309: 1696-703.

Meador KJ, Loring DW. Risks of in utero exposure to valproate. JAMA 2013; 309: 1730-1.

Uso di azitromicina e mortalità cardiovascolare

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'uso di azitromicina, antibiotico ritenuto in precedenza non cardiotossico, è risultato recentemente associato ad un aumento del rischio di mortalità per cause cardiovascolari da due a tre volte maggiore rispetto al non uso e rispetto all'uso di amoxicillina (Ray WA et al. N Eng J Med 2012; 366:1881-90 – SIF: Farmaci in evidenza N.103 del 15-06-2012). Considerato che alcuni macrolidi hanno un effetto aritmogeno perché provocano prolungamento dell'intervallo QT, gli autori hanno attribuito questo aumentato rischio ad un potenziale effetto proaritmico dell'azitromicina. Tuttavia, i risultati restano limitati ad una popolazione con un'alta prevalenza di patologie concomitanti cardiovascolari, ovvero gli assistiti che beneficiano dell'assicurazione Medicaid, negli Stati Uniti.

Il presente studio, di tipo prospettico, ha avuto lo scopo di valutare l'associazione tra esposizione ad azitromicina e mortalità cardiovascolare rispetto al non uso di antibiotici o all'uso di penicillina V (antibiotico che presenta le stesse indicazioni terapeutiche) in una coorte di assistiti adulti danesi.

Come fonte dei dati dello studio sono state utilizzate ed aggregate, in base al codice univoco identificativo dell'assistito, alcune banche dati amministrative danesi che contengono i dati informatizzati relativi alla popolazione e alle sue caratteristiche demografiche e i potenziali fattori di rischio (Danish Civil Registration System), alla storia clinica del paziente (Danish National Patient Register), alle prescrizioni farmaceutiche (Danish National Prescription Registry) e alle cause di decesso (Danish Register of Causes of Death). Da tali fonti sono stati identificati tutti i residenti in Danimarca di età compresa tra 18 e 64 anni e che hanno avuto almeno una prescrizione di azitromicina o penicillina V. Nella coorte sono stati anche inclusi coloro che non avevano iniziato un trattamento con un antibiotico, come gruppo di controllo. La data di prima prescrizione è stata considerata come data indice. Secondo i criteri di inclusione, i partecipanti non sono stati ricoverati in ospedale e non sono stati trattati con alcun antibiotico nei trenta giorni precedenti la data indice. Inoltre, ai partecipanti è stato chiesto di risiedere in Danimarca da almeno 2 anni e di aver avuto almeno una prescrizione farmaceutica nel corso dell'anno precedente l'inizio dello studio, al fine di assicurare una corretta stima di fattori di rischio e patologie concomitanti. Il periodo di osservazione dello studio è stato compreso tra gli anni 1997-2010. I pazienti entravano nello studio alla data indice e uscivano in caso di perdita al follow-up (emigrato o scomparso), switch ad un altro antibiotico, ricovero ospedaliero, fine dello studio (1 gennaio 2011), trentacinquesimo giorno dall'inizio del trattamento o decesso per cause cardiovascolari e non. L'esito primario dello studio è stata la mortalità cardiovascolare e il secondario la mortalità da altre cause. Sebbene il potenziale effetto proaritmico dell'azitromicina suggerisca di valutare come outcome il rischio di morte cardiaca, è stata considerata la mortalità cardiovascolare per consentire un confronto con le precedenti evidenze; la morte cardiaca è stata valutata in un'analisi di sensibilità. L'uso di azitromicina è stata l'esposizione in studio, mentre come comparatore è stato considerato l'uso di penicillina V e il non uso di altri antibiotici. L'intervallo di esposizione è stato definito come uso corrente, quando il trattamento durava fino a cinque giorni, uso recente da sei a dieci giorni e uso passato da 11 a 35 giorni. Un aumento del rischio durante l'uso corrente, che scompariva poi durante l'uso passato, avrebbe suggerito una tossicità acuta dell'azitromicina; viceversa, un aumento del rischio durante l'uso passato sarebbe stato attribuito ad un altro tipo di meccanismo tossico o alla presenza di fattori di confondimento non misurabili. Al fine di limitare le possibili distorsioni dei risultati a causa dell'effetto di fattori di confondimento e aumentare la probabilità di una relazione causale tra uso di azitromicina e aumento della mortalità cardiovascolare, sono state applicate diverse strategie analitiche. È stata selezionata

la fascia di età 18-64 anni, perché il rischio di mortalità cardiovascolare al basale e l'indicazione d'uso per l'azitromicina non variano tra i giovani adulti e gli adulti di mezza età, mentre tra i più anziani tale rischio aumenta e l'uso di azitromicina si riduce. È stato utilizzato come gruppo comparatore anche l'uso di penicillina V al fine di limitare il potenziale confondimento per indicazione d'uso (confounding by indication), visto che i due antibiotici presentano le stesse indicazioni d'uso (infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni della cute e dei tessuti molli; l'azitromicina è inoltre indicata per il trattamento delle infezioni da clamidia, micoplasma e legionella). Inoltre, considerando che i pazienti appartenenti ai diversi gruppi di trattamento potevano differire in modo sostanziale rispetto ai preesistenti fattori di rischio per morte cardiovascolare, è stato applicato il propensity-score per controllare i fattori confondenti che avrebbero potuto generare una correlazione spuria tra trattamento ed outcome. Dopo aver creato sulla base di 61 covariate due modelli di propensity-score, uno che includeva le prescrizioni di azitromicina e le non prescrizioni di antibiotici e uno che includeva le prescrizioni di azitromicina e quelle di penicillina V, il gruppo trattato e quelli di controllo (non uso di antibiotici e uso di penicillina V) sono stati appaiati in base allo stesso propensity-score. Su un totale di quasi 5 milioni di persone, sono stati selezionati, secondo i criteri di eleggibilità, 1.102.419 trattamenti con azitromicina, 7.364.292 trattamenti con penicillina V e 7.084.184 periodi di controllo senza alcun trattamento con antibiotici. Dopo applicazione del propensity score e appaiamento (in rapporto 1:1), la coorte per confrontare azitromicina vs. il non uso di antibiotici consisteva di 1.102.050 trattamenti per ciascun gruppo. Le caratteristiche degli utilizzatori di azitromicina e del gruppo di controllo erano sovrapponibili. Rispetto al controllo, l'uso di azitromicina fino a 5 giorni è stato associato ad un significativo aumento del rischio di mortalità sia cardiovascolare (Rate Ratio 2,85; IC 95% 1,13-7,24) sia da altre cause (1,60; 1,0-2,54). Non sono stati osservati aumenti di rischio durante l'uso recente né passato. L'analisi di sensibilità ha dimostrato un aumento del rischio di morte cardiaca pari a 3,27 (1,07-10,04) associato all'uso corrente di azitromicina.

Le caratteristiche basali della coorte, che includeva le prescrizioni di azitromicina (n= 1.102.419) e quelle di penicillina V (n= 7.364.292), differivano tra i due gruppi di utilizzatori. In generale, gli utilizzatori di azitromicina sono stati meno frequentemente uomini (35% vs. 38%), più giovani (39,7 vs. 42 anni), più spesso residenti in un quartiere migliore di Copenhagen, utilizzatori di farmaci per asma e per BPCO, con un numero maggiore di prescrizioni farmaceutiche nell'anno precedente e meno frequentemente ricoverati in pronto soccorso nel mese precedente. I risultati dell'analisi aggiustata per i propensity score, in linea con quelli emersi dall'analisi non corretta, hanno dimostrato che, rispetto all'uso di penicillina V, l'esposizione ad azitromicina non risultava associata ad un aumento significativo del rischio di mortalità cardiovascolare, sia quando usata per 5 giorni, (Rate Ratio 0,93; 0,56-1,55), sia da 6 a 10 giorni (0,75; 0,34-1,62), sia per più di 10 giorni (0,92; 0,60-1,42). La differenza del rischio assoluto aggiustato tra l'uso corrente di azitromicina e l'uso di penicillina V era pari a -1 decesso cardiovascolare su 1 milione di trattamenti. Sono stati osservati 46 decessi per cause non cardiovascolari tra gli utilizzatori di azitromicina (tasso d'incidenza: 3,1/1000 anni-persona) e 410 tra gli utilizzatori di penicillina V (4,1/1000 anni-persona), che hanno contribuito ad un rischio aggiustato pari 0,82 (0,61-1,12). Come emerso dall'analisi di sensibilità, l'uso di azitromicina per 5 giorni non è risultato associato ad un aumento del rischio di morte cardiaca rispetto all'uso di penicillina V (1,06; 0,60-1,90). I risultati delle analisi stratificate in base a età, sesso e storia pregressa cardiovascolare non sono stati differenti tra i sottogruppi, ma il numero di eventi è stato troppo basso per valutarne la significatività. Dalle analisi aggiustate dopo appaiamento del propensity score in rapporto 1:1, l'uso di azitromicina fino a 5 giorni non ha comportato nessun aumento del rischio di morte per cause cardiovascolari né rispetto all'uso di penicillina V né rispetto a quello di amoxicillina (analisi post hoc).

In contrasto con quanto riportato in letteratura, lo studio dimostra che l'uso di azitromicina non è associato ad un significativo aumento del rischio di mortalità cardiovascolare rispetto all'uso di penicillina V; è invece emerso un significativo aumento rispetto al non uso di antibiotici. Pertanto, tale risultato ha enfatizzato l'ipotesi che il rischio di mortalità cardiovascolare sia attribuibile all'infezione acuta sottostante, motivo di utilizzo dell'antibiotico, piuttosto che al trattamento stesso.

A fronte di notevoli punti di forza dello studio, grazie a scelte metodologiche strategiche, come la selezione di una popolazione omogenea per aumentare la generalizzabilità dei risultati, l'uso di penicillina V come gruppo comparatore, per limitare il potenziale effetto del confounding by indication, e l'applicazione del propensity score, per confrontare le caratteristiche basali tra il gruppo in studio e quelli di controllo, i risultati devono essere interpretati considerando alcune limitazioni. La mancanza di informazioni sulle indicazioni d'uso del trattamento antibiotico e su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come fumo e indice di massa corporea, indica che non può essere escluso l'effetto di confondimento residuale (residual confounding). Tuttavia, il fatto che i risultati delle analisi primarie e quelli dopo applicazione del propensity score siano sovrapponibili indica che le differenze delle caratteristiche basali tra gli utilizzatori di azitromicina e quelli di penicillina V non hanno influenzato il risultato finale. Il numero limitato di eventi nelle analisi stratificate non ha consentito di valutare la significatività della differenza di rischio emersa tra i pazienti con e senza storia cardiovascolare pregressa.

L'editoriale di accompagnamento confronta i risultati dei due studi realizzati sull'uso di azitromicina e rischio di mortalità cardiovascolare. Rispetto ai risultati dello studio precedente, limitati ad una popolazione ad alto rischio cardiovascolare basale, quelli di questo studio presentano il vantaggio di essere applicabili ad una più ampia popolazione con un rischio cardiovascolare più basso. Pertanto, è necessaria un'attenta valutazione del quadro clinico preesistente quando si sta considerando la prescrizione di un trattamento con azitromicina, con un altro macrolide o un fluorochinolone, associati, come emerso da evidenze farmacologiche ed epidemiologiche, al rischio di aritmie fatali.

Parole chiave: azitromicina, mortalità cardiovascolare, studio prospettico di coorte.

Riferimenti bibliografici

Svanström H, et al. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. N Eng J Med 2013;368 (18):1704-12.

Mosholder A, et al. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. N Eng J Med 2013;368 (18):1665-8.

La metformina migliora la funzione endoteliale in soggetti con diabete mellito di tipo 1: studio pilota randomizzato placebo-controllato A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Lo studio DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) ha dimostrato che un intensivo controllo glicemico in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (T1DM) è associato ad una significativa riduzione, a lungo termine, delle complicanze micro- e macro-vascolari. Tuttavia, nonostante un trattamento insulinico intensivo, diversi pazienti non riescono a raggiungere il target raccomandato dell'emoglobina glicosilata (HbA1c). La metformina è un ipoglicemizzante orale, comunemente utilizzato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (T2DM), tuttavia gli effetti nel T1DM sono stati recentemente revisionati in piccoli studi clinici, che però hanno mostrato un'elevata eterogeneità in termini di popolazione in studio, durata del trattamento, disegno dello studio ed endpoint primari, così come nei risultati. Nessuno degli studi pubblicati ha valutato i possibili effetti della metformina sulla funzione cardiovascolare (CV). Una delle più precoci anomalie della complessa sequenza di eventi che porta allo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche è la disfunzione endoteliale (ED), considerata un marker di aterosclerosi: la ED è stata associata a un peggioramento degli outcome in diversi studi, per cui un miglioramento della funzione endoteliale potrebbe risultare in outcome clinici migliori.

Obiettivo di questo studio è stato valutare se, in pazienti con T1DM, il trattamento con metformina come terapia add-on all'insulina, può avere effetti favorevoli sulla funzione endoteliale e sui parametri di stress ossidativo.

Lo studio è stato a singolo centro, randomizzato, in doppio cieco, a bracci paralleli sull'utilizzo di metformina vs. placebo. Sono stati randomizzati 42 pazienti affetti da T1DM (21 pazienti a metformina, 21 pazienti a placebo) che presentavano i seguenti criteri di inclusione: T1DM in

trattamento con regime insulinico basal-bolus (3 boli di analogo ai pasti e una somministrazione di insulina basale); durata del diabete >5 anni; età all'arruolamento 18 anni. I criteri di esclusione sono stati: HbA1c 10%; creatinina plasmatica >1,6 mg/dl (140 µmol/l); AST (alanina aminotransferasi) >2 volte il limite superiore normale; co-morbidità; gravidanza; storia di o corrente abuso di alcol; fumatore o ex fumatore; trattamento con altri farmaci ipoglicemizzanti oltre l'insulina, al basale e durante lo studio. Al basale e alla fine dello studio (6 mesi) sono stati effettuati anamnesi completa ed esame fisico, inclusi la misurazione della circonferenza vita e fianchi, peso corporeo, altezza e pressione arteriosa. Gli esami di laboratorio sono stati effettuati a digiuno ed hanno permesso la valutazione di HbA1c, profilo lipidico, transaminasi e creatinina. Sul campione di urine è stato invece dosato l'8-iso-prostaglandina (PG) F2, noto marker di stress ossidativo. Dopo la valutazione al basale, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere metformina o placebo per 6 mesi in aggiunta alla loro terapia insulinica standard. La metformina è stata somministrata alla dose è stata 850 mg/die (a cena) la prima settimana, 850 mg 2 volte/die (a pranzo e cena), la seconda settimana ed infine somministrata, 850 mg 3 volte/die (a colazione, pranzo e cena), fino alla fine dello studio. Se necessario, il dosaggio di metformina è stato ridotto in caso di intolleranza alle alte dosi di metformina e in caso di eventi avversi correlati al trattamento. Alla randomizzazione, ad ogni paziente è stato consegnato un glucometro per la misurazione della glicemia capillare ai seguenti tempi: prima di colazione, pranzo e cena e 2 ore dopo cena. Eventi ipoglicemici minori sono stati definiti in caso di valori di glicemia 3,88 mmol/l, sintomatici o asintomatici. Eventi ipoglicemici maggiori sono stati definiti in caso di ogni evento che ha richiesto l'assistenza di altra persona, che ha dovuto somministrare carboidrati, glucagone o mettere in atto altre manovre rianimatorie. Alla fine dello studio un dispositivo CGM (Continuous Glucose Monitor) è stato inserito sottocute nella parete addominale ed i pazienti sono stati istruiti ad effettuare una procedura di calibrazione del sensore 4 volte al giorno. Sebbene non universalmente accettato come metodo di misurazione della variabilità glicemica, è stato calcolato l'indice CONGA* (Continuous Overlapping Net Glycaemic Action) e la deviazione standard (SD) delle misurazioni della glicemia, insieme al valore glicemico medio. Tutti i pazienti hanno continuato il loro iter terapeutico e gli aggiustamenti della dose di insulina sono stati effettuati a discrezione del medico; non sono stati consentiti altri trattamenti durante il periodo di studio. La funzione sistemica endoteliale è stata valutata attraverso la misurazione della dilatazione flusso-mediata (FMD) dell'arteria brachiale. Il diametro dell'arteria è stato misurato visualizzando la stessa tramite una sonda ad alta risoluzione, che ha consentito di acquisire un'immagine in sezione longitudinale. Dopo aver acquisito per 1 minuto immagini al basale dell'arteria brachiale, tramite un bracciale posizionato nell'avambraccio 1 cm sotto la fossa antecubitale, è stata insufflata aria ad una pressione di 250 mmHg e rilasciato dopo 5 minuti, con una conseguente iperemia reattiva dell'avambraccio. Il diametro al basale dell'arteria brachiale è stato definito come la media di tutte le misurazioni durante il primo minuto e la FMD è stato calcolato come il massimo cambiamento percentuale del diametro dell'arteria brachiale durante l'iperemia, paragonato al diametro del basale. La funzione vasodilatatoria endotelio-indipendente è stata valutata tramite la misurazione della dilatazione nitrato-mediata (NMD) dell'arteria brachiale: una dose di 25 µg di nitroglicerina sublinguale è stata somministrata e la NMD è stata calcolata come il cambiamento massimo percentuale del diametro dell'arteria brachiale paragonato al diametro al basale. Al basale le caratteristiche cliniche e di laboratorio non sono state differenti tra i gruppi metformina e placebo in termini di età, genere, fattori di rischio CV e dose di insulina. Dopo 6 mesi di trattamento, la metformina ha determinato una riduzione del peso corporeo rispetto al placebo, -2,27 kg (IC 95%, da -3,99 a -0,54; p= 0,012) e del BMI, -0,97 kg/m²; da -1,75 a -0,18; p= 0,018). Nessun cambiamento è stato osservato sulla HbA1c e sulla dose giornaliera di insulina (basale o boli). Alla fine dello studio, la SD, l'indice CONGA e il valore glicemico medio non sono risultati differenti tra i gruppi metformina e placebo. Al contrario, il livello della PGF2 è risultato significativamente ridotto nel gruppo metformina rispetto al placebo: 149 pg/mg creatinina, da 50 a 248; p= 0,004=. La FMD al basale è stata simile nei gruppi placebo e metformina (8,0±3,2% vs. 7,6±2,8%; rispettivamente p=0,655). Gli effetti del trattamento sulla FMD sono stati significativamente differenti nei 2 gruppi; la FMD era migliorata significativamente nel gruppo metformina rispetto a quello placebo (1,32%; da 0,30 a 2,43; p=0,013]. La NMD non è stata differente tra i gruppi metformina e placebo al basale (10,0±2,8% vs. 10,0±2,7%, rispettivamente; p=0,966) e non sono stati osservati

cambiamenti significativi dopo il trattamento, paragonando i 2 bracci. In particolare, non è stata riscontrata nessuna correlazione tra i cambiamenti della FMD e i cambiamenti nel peso corporeo o del BMI ($r^2 < 1\%$ per entrambi). Nessuno dei pazienti arruolati nello studio ha avuto effetti collaterali che hanno richiesto una riduzione del dosaggio. Tutti i soggetti sono stati trattati con la dose massima di metformina (850 mg 3 volte/die). Non è stato registrato nessun episodio di ipoglicemia severa in entrambi i gruppi durante il periodo di studio. Eventi ipoglicemici lievi sono stati osservati in una percentuale di pazienti simile nei gruppi placebo (7,5%) e metformina (7,9%), $p=0,23$. Questo studio presenta alcune limitazioni: sono stati studiati pazienti che non presentavano co-morbidità e che praticavano solo terapia insulinica, per cui gli eventuali effetti favorevoli che la metformina potrebbe esercitare in categorie di pazienti differenti è un punto che necessita di ulteriori valutazioni. Altro limite è rappresentato dal fatto di avere misurato i parametri CGM-derivati solo alla fine dello studio. Infine, non è stato possibile valutare se gli effetti favorevoli di metformina sulla FMD possano essere traslati in effetti clinici benefici; tali aspetti necessitano di essere investigati in trial clinici su larga scala e opportunamente disegnati. Studi con outcome a lungo termine sull'utilizzo di metformina come terapia add-on all'insulina sono necessari per valutare gli endpoint CV e i rischi e benefici di questo trattamento.

Questo studio pilota ha dimostrato che, in soggetti con T1DM non complicato, la metformina può migliorare la FMD e diminuire il livello della PGF2, marker di stress ossidativo, a prescindere dai suoi effetti sul controllo della glicemia e del peso corporeo.

Parole chiave: T1DM, metformina, funzione endoteliale, RCT.

Riferimenti bibliografici:

Pitocco D et al. Metformin improves endothelial function in type 1 diabetic subjects: a pilot, placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2013 May; 15(5): 427-31.

*CONGA: è un indice che valuta la variabilità glicemica intragiornaliera. In modo particolare è la SD delle differenze fra un valore glicemico e quello ottenuto n ore più tardi.

Associazione tra frequenza cardiaca a riposo, indice cronotropo e outcome a lungo termine in pazienti con insufficienza cardiaca in terapia con β -bloccanti: dati dallo studio HF-ACTION*

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

L'incremento della frequenza cardiaca (FC) a riposo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (heart failure, HF) è associato ad aumentato rischio di mortalità ed eventi cardiovascolari. Per questo, la riduzione della FC a riposo, generalmente con terapia β -bloccante ed eventualmente ivabradina, è diventata un importante obiettivo terapeutico. Inoltre, l'indice cronotropo (IC), cioè la "riserva" di FC che viene utilizzata sotto sforzo, è utilizzato per valutare il rischio di ischemia e definire il grado di intensità degli esercizi che il paziente può svolgere. Un'alterata risposta della FC all'esercizio fisico, la cosiddetta incompetenza cronotropa, sembra rispecchiare una sottostante anomalia del funzionamento del sistema nervoso autonomo. Studi precedenti hanno dimostrato che essa è predittiva sia di coronaropatia e mortalità in soggetti sani, indipendentemente dall'utilizzo di β -bloccanti, che di mortalità cardiovascolare e da ogni causa in soggetti coronaropatici o a rischio di patologie cardiovascolari, non in trattamento con β -bloccanti. Al contrario, in pazienti con HF, non è stata individuata la stessa predittività clinica nell'IC, ma gli studi al riguardo sono stati osservazionali, la numerosità campionaria scarsa e solo 2/3 dei pazienti assumeva β -bloccanti. Di conseguenza, il valore prognostico dell'indicatore in questi pazienti non è chiaro.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'associazione tra frequenza cardiaca a riposo, indice cronotropo e outcome clinici in pazienti con HF cronica trattata in modo ottimale, in terapia con β -bloccanti.

Si tratta di un sotto-studio dello studio HF-ACTION, condotto su 1118 pazienti con HF e frazione di eiezione <35%, in ritmo sinusale, che assumevano un β -bloccante e avevano raggiunto il massimo sforzo al test cardiopolmonare condotto al basale. Nella maggior parte dei casi, il test è stato eseguito su un tapis roulant; tuttavia, 108 pazienti hanno utilizzato un cicloergometro, perché seguiti in un centro che lo utilizzava di routine o perché non in grado di camminare su un tapis roulant. I pazienti sono stati istruiti ad assumere il β -bloccante nelle 3-10 ore precedenti. Prima dell'esercizio è stata misurata la FC a riposo, mentre il picco della FC è stato considerato come il valore più alto raggiunto durante l'ultimo minuto del test. Le dosi dei β -bloccanti sono state convertite in dosi equivalenti di carvedilolo, per tener conto delle potenziali differenze di effetto dei vari principi attivi sulla FC di picco. L'IC è stato definito come la frequenza cardiaca di riserva massimale predetta effettivamente raggiunta, considerando la riserva di FC=(FC massima predetta per l'età - FC a riposo). Per calcolare la FC massima è stata utilizzata la formula $(220 - \text{età})$, per cui $IC = (FC \text{ al picco dell'esercizio} - FC \text{ a riposo}) / [(220 - \text{età}) - FC \text{ a riposo}]$. È stata inoltre condotta un'analisi di sensibilità utilizzando per la FC massima predetta un'equazione sviluppata da Keteyian et al. (Med Sci Sports Exerc 2012;44:371-376) per pazienti con HF in trattamento con β -bloccanti $[119 + (FC \text{ a riposo}/2) - (\text{età}/2) - (5 \times \text{bike})]$. Nella suddetta equazione, la variabile bike assumeva il valore "0" o "1" a seconda che il test fosse condotto su un tapis roulant o un cicloergometro, rispettivamente.

L'outcome primario è stato composito: mortalità o ospedalizzazione da ogni causa. Gli outcome secondari sono stati: mortalità da ogni causa, mortalità o ospedalizzazione da cause cardiovascolari, mortalità cardiovascolare o ospedalizzazione per HF.

L'età mediana dei pazienti è stata 57 anni (25[^]-75[^] percentile: 49-65) e la maggior parte (69%) è stato in classe NYHA II. La dose mediana di β -bloccante (espressa come dose equivalente di carvedilolo) è stata 50 mg/die (25-50). L'IC (mediana 0,56, 0,42-0,71) è risultato correlato positivamente con il consumo di ossigeno al picco dello sforzo (V_{O_2} picco=15,0 mL/kg/min, 11,8-18,3; $r=0,45$), con la durata del test cardiopolmonare (10,0 min, 7,4-12,7; $r=0,46$) e correlato negativamente con la relazione tra ventilazione minuto/produzione di anidride carbonica (V_e/V_{CO_2} slope=31,6, 27,6-36,3; $r=-0,17$); inoltre è stato più basso nei pazienti con angina in classe II-IV (46, 36-60) vs quelli senza angina (56, 43-71) ed è risultato strettamente correlato a quello calcolato con la formula di Keteyian (0,93, 0,71-1,19, $r=0,99$).

Il follow-up mediano è stato di 32 mesi (21-44). Complessivamente, 692 pazienti (62%) hanno raggiunto l'endpoint primario. Sia la FC a riposo che l'IC sono stati direttamente correlati ad esso nell'analisi univariata, nella quale un aumento di 5 bpm della FC a riposo è stato associato ad un incremento del rischio di mortalità o ospedalizzazione da ogni causa del 4% (HR 1,04; IC 95%: 1,01-1,08; $p=0,007$), così come ogni riduzione dell'IC di 0,1 è stata associata a un incremento del rischio del 9% (HR 1,09; 1,05-1,13; $p<0,001$). Gli studi più recenti hanno definito l'incompetenza cronotropa come un valore di IC $\leq 0,62$, in pazienti in terapia β -bloccante, per cui l'indice è stato dicotomizzato ($\leq 0,62$ o $>0,62$), dimostrando l'associazione del valore più basso con un aumento del rischio del 26% (HR 1,26; 1,08-1,47; $p=0,004$). Tuttavia, quando i modelli di analisi sono stati aggiustati per le covariate (classe di Weber, sesso, regione, grado di insufficienza mitralica, conduzione ventricolare precedente al test cardiopolmonare, azotemia, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, dose di β -bloccante, punteggio del Symptom Stability al Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ**), nessuna delle due suddette variabili è risultata associata in modo significativo all'outcome primario ($n=834$, FC a riposo: $p<0,08$; IC: $p>0,72$).

Durante il follow-up, 151 pazienti (14%) sono morti. Al contrario di quanto osservato per l'outcome primario, è stata individuata una relazione non lineare tra l'IC e il rischio di mortalità da ogni causa. Il rischio di eventi è diminuito all'aumentare dell'IC, ma solo se quest'ultimo è stato $<0,6$; al di sopra di tale valore, infatti, rimaneva approssimativamente costante. In tutto, 666 dei 1118 pazienti (60%) ha avuto un IC $<0,6$, suddivisi in: 427 (64%) IC=0,4-0,59; 214 (32%) IC=0,2-0,39; 25 (4%) IC $<0,2$. La linearità è stata confermata per la FC a riposo e l'IC calcolato con l'equazione di Keteyian. Ogni riduzione di 0,1 unità dell'IC $<0,6$ è stato associato significativamente a un incremento della mortalità da ogni causa sia nell'analisi univariata (HR 1,48; 1,33-1,65; $p<0,001$) che in quella multivariata ($n=933$, HR 1,17; 1,01-1,36; $p=0,036$), ma non quando l'IC è stato espresso come variabile dicotomica (HR 1,12; 0,72-1,76; $p=0,62$), o calcolato con l'equazione di Keteyian (HR 1,06; 0,99-1,13; $p=0,085$). Il rischio è stato particolarmente elevato in pazienti con IC $<0,4$. I risultati di mortalità o ospedalizzazione da

cause cardiovascolari sono risultati simili a quelli dell'endpoint primario: associazione lineare con FC e IC, significativa solo all'analisi univariata. Per quanto riguarda infine la mortalità cardiovascolare o l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, è stata individuata una relazione non-lineare, per cui il decremento dell'IC<0,6 è stato associato un outcome peggiore; inoltre una relazione simile è stata individuata per IC<1,1 calcolato con l'equazione di Keteyian. I pazienti con un IC<1,1 sono stati 753 (68%). All'analisi multivariata i risultati sono stati confermati per ogni 0,1 di decremento di IC<0,6 (HR 1,13; 1,02-1,26, p=0,025), o <1,1 secondo Keteyan (HR 1,07; 1,01-1,13, p=0,033). L'indice non ha mantenuto la significatività statistica quando espresso come variabile dicotomica.

L'incompetenza cronotropa sembra riflettere almeno in parte una desensibilizzazione dei recettori β -adrenergici nel cuore scompensato, che può portare a una ridotta contrattilità stimolata da β -agonisti. Altre cause possibili citate sono la disfunzione del nodo seno-atriale o di quello atrioventricolare, probabilmente anch'esse conseguenza della ridotta responsività simpatica e del rimodellamento del pacemaker cardiaco. Tuttavia, visto che l'associazione tra l'incompetenza cronotropa e la mortalità è indipendente dai difetti di perfusione miocardica indotti dall'esercizio e dalla morte da causa cardiaca, è stato ipotizzato che la disfunzione del sistema nervoso autonomo possa essere la causa sottostante e possa portare ad outcome avversi per molteplici vie, il che, secondo gli autori, potrebbe spiegare l'associazione, individuata in questo studio tra alterata risposta cronotropa e mortalità da ogni causa. Comunque, lo studio ha dimostrato che la valutazione dell'IC è importante per la stratificazione del rischio ed eventualmente per una gestione differente dei pazienti con HF e incompetenza cronotropa nonostante terapia ottimale.

In pazienti con HF in trattamento ottimale, né la frequenza cardiaca a riposo né l'IC, espressi come variabili continue, sono risultati associati con l'outcome primario (mortalità o ospedalizzazione da ogni causa). Tuttavia, ogni decremento di 0,1 unità dell'IC<0,6 è risultato associato a un aumento del rischio di mortalità da ogni causa del 17% e di mortalità cardiovascolare o ospedalizzazione per HF del 13%. Migliorare la risposta della FC all'esercizio fisico, anche in pazienti che assumono terapia β -bloccante ottimale, potrebbe essere un obiettivo terapeutico in questa popolazione

Parole chiave: insufficienza cardiaca; β -bloccanti; sottostudio HF-ACTION.

Riferimento Bibliografico: Dobre D et al. Association between resting heart rate, chronotropic index, and long term outcomes in patients with heart failure receiving β -blocker therapy: data from the HF-ACTION trial. Eur Heart J. 2013 Jan 2012. Epub ahead of print.

Note

*HF-ACTION (The Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing): studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato, che metteva a confronto l'allenamento mediante esercizio aerobico+terapia standard vs terapia standard, in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con frazione di eiezione del ventricolo sinistro 35%, nonostante terapia farmacologica ottimale stabile da almeno 6 settimane, e classe NYHA II-IV. I criteri di esclusione erano: comorbidità o altre limitazioni che potessero interferire con l'allenamento, eventi o procedure cardiovascolari maggiori recenti (6 settimane) o procedure programmate (entro 6 mesi), pazienti che si allenavano regolarmente o utilizzavano apparecchi che rendevano impossibile il raggiungimento della frequenza cardiaca target. Tra aprile 2003 e febbraio 2007 sono stati arruolati 2331 pazienti in 82 centri di Stati Uniti, Canada e Francia, 2329 dei quali hanno svolto un test da sforzo cardiopolmonare al basale.

** La classificazione di Weber stratifica i pazienti in base al picco di VO₂ e alla soglia anaerobica, per definirne la capacità funzionale fisica.

Il KCCQ è un questionario a 23 voci somministrato a pazienti con insufficienza cardiaca, che quantifica funzione fisica, sintomatologia (frequenza, gravità, cambiamenti recenti), funzione sociale, cognizioni del paziente sulla malattia e capacità di gestirla (es. come prevenire il peggioramento dei sintomi e come affrontarlo se si verifica), qualità di vita. Le risposte sono trasformate in punteggi da 0 a 100 in dieci scale, in cui i valori più alti riflettono un migliore stato di salute. Una delle dieci scale è la Symptom Stability, che misura il cambiamento nel tempo dei sintomi del paziente.

Efficacia a lungo termine del trattamento adiuvante con tamoxifene protratto per 10 anni rispetto all'interruzione a 5 anni dopo la diagnosi di tumore mammario positivo ai recettori per gli estrogeni (ER-positivo): studio randomizzato ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter)

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Nelle donne affette da carcinoma della mammella (Breast Cancer, BC), ER-positivo in fase precoce, il trattamento con tamoxifene per 5 anni riduce il tasso di mortalità nei primi 15 anni successivi alla diagnosi e la probabilità di recidive nella prima decade.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'effetto di un trattamento adiuvante con tamoxifene dopo diagnosi di carcinoma della mammella, protratto per 10 anni.

Sono state arruolate donne affette da BC in fase precoce (la cui neoplasia poteva essere interamente rimossa per via chirurgica), che avessero assunto, successivamente all'intervento, tamoxifene per alcuni anni e che stessero continuando ad assumerlo (o che avessero interrotto il farmaco nel corso dell'anno precedente e potessero riprendere il trattamento dopo una breve interruzione), clinicamente libere da malattia (senza storia di resezione di recidiva locale o riscontro di metastasi), il cui follow-up potesse essere proseguito. Non sono state poste restrizioni legate all'età, all'intervento chirurgico, alla diagnosi istologica, all'assetto recettoriale, al coinvolgimento linfonodale o al trattamento. Qualsiasi controindicazione al proseguimento del tamoxifene precludeva l'ingresso nello studio (gravidanza, allattamento, retinopatia, trattamento in corso con anticoagulanti, iperplasia endometriale, tossicità gravi insorte in corso di terapia, rischio di morte a causa del tumore o presenza di altre condizioni che mettessero a rischio la vita della donna e che controindicassero il trattamento con tamoxifene).

Poiché quando lo studio ha avuto inizio, nel 2006, lo standard di trattamento era rappresentato da 2 o 5 anni di tamoxifene, le pazienti sono state arruolate indipendentemente dalla durata della terapia. La conferma che 5 anni di terapia riducevano le recidive e la mortalità per il tumore rispetto a soli 2 anni di assunzione del farmaco ha fatto sì che, nel 2000, potessero essere arruolate solo le donne con più di 4 anni di trattamento. I dati relativi alle donne che sono state inserite nello studio dopo meno di 4 anni di terapia sono stati riportati separatamente all'interno di un aggiornamento della metanalisi del gruppo EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)^o.

Sono state randomizzate a proseguire la terapia fino a 10 anni o ad interromperla (controllo in aperto) 15244 donne affette da BC in fase precoce che avevano effettuato un trattamento con tamoxifene pari a 5 anni (4,8-5,2 anni). A seguito dell'ingresso nello studio (fra il 1996 ed il 2005 da 36 Paesi) sono stati registrati, tramite un follow-up annuale, i casi di recidiva (locoregionale, controlaterale, localizzazioni a distanza, dello stesso tumore o di un tumore con caratteristiche biologiche differenti dal primitivo), nuovi tumori (in particolare quello dell'endometrio), ospedalizzazioni (con attenzione soprattutto ai casi di isterectomia e infarto del miocardio) o morti (è stata indagata la causa della morte, interessante era valutare se la morte fosse da attribuire alla patologia mammaria, ad un tumore di nuova insorgenza dell'endometrio o ad infarto del miocardio). I dati di efficacia sono quelli relativi a 6846 pazienti con malattia ER-positiva, mentre i dati di sicurezza sono stati ottenuti valutando 12894 pazienti fra quelle randomizzate (con stato ER negativo, positivo o non noto). Il follow-up a lungo termine è ad oggi in corso. In ogni gruppo il 91% ed il 77% delle donne sopravvissute era ancora in follow-up 10 e 15 anni dopo la diagnosi, rispettivamente.

Fra le donne con tumore ER-positivo, la prosecuzione del trattamento con tamoxifene dopo i 5 anni ha ridotto il rischio di recidiva (617 tra le 3428 donne che hanno continuato l'assunzione del farmaco vs 711 tra i 3418 controlli; Rischio Relativo [RR], 0,84; IC 95%, 0,76-0,94; $p=0,002$), la mortalità correlata alla patologia mammaria (331 decessi vs 397, $p=0,01$) e la mortalità per tutte le cause (639 decessi vs 722, $p=0,01$). Il miglioramento degli outcome negativi correlati al BC non è così evidente dopo i 10 anni di trattamento (il rapporto tra i tassi di recidiva è pari a 0,90; [0,79-1,02; $p=0,10$]) fra il 5° e il 9° anno ed a 0,75; [0,62-0,90; $p=0,003$] negli anni successivi, $p=0,10$; il RR di mortalità correlata alla patologia mammaria è pari a 0,97 [0,79-1,18; $p=0,74$] fra il 5° e il 9° anno ed a 0,71 [0,58-0,88; $p=0,0016$] negli anni successivi, $p=0,04$). Fra il 5° e il 14° anno di trattamento, il rischio cumulativo di recidiva

era pari al 21,4% nelle donne randomizzate a proseguire il trattamento vs il 25,1% dei controlli (con una riduzione assoluta di recidive del 3,7%); non è stato registrato un aumento delle recidive (per effetto rebound) alla fine del trattamento. La mortalità correlata al tumore è stata pari al 12,2% vs il 15,0% (con una riduzione assoluta della mortalità del 2,8%). La prosecuzione del trattamento non sembra, invece, aver migliorato l'outcome tra le 1248 donne con BC ER-negativo ed ha avuto solo un effetto intermedio tra le 4800 pazienti con stato di ER non noto. In tutte le 12894 donne arruolate, la mortalità senza recidiva per qualsiasi causa eccetto BC non è stata modificata in modo significativo nei due gruppi a confronto (691 morti su 6454 pazienti vs 679 su 6440 controlli; RR 0,99 [0,89-1,10]; p=0,84). Per quanto riguarda i tassi d'incidenza di specifiche condizioni patologiche (ospedalizzazioni e morti), i RR sono stati: embolia polmonare 1,87 (1,13-3,07, p=0,01 [con una mortalità pari allo 0,2% in entrambi i gruppi]), stroke 1,06 (0,83-1,36), patologia ischemica cardiaca 0,76 (0,60-0,95, p=0,02), tumore dell'endometrio 1,74 (1,30-2,34, p=0,0002). Il rischio cumulativo di sviluppare una malattia neoplastica dell'endometrio fra il 5° e il 14° anno era pari al 3,1% (mortalità 0,4%) nelle donne randomizzate a proseguire il trattamento vs l'1,6% (mortalità 0,2%) dei controlli (aumento assoluto della mortalità pari allo 0,2%).

Nelle donne affette da BC ER-positivo, la prosecuzione del trattamento con tamoxifene fino a 10 anni (follow-up in media di 7,2 anni, anziché 5, può ridurre ulteriormente il numero di recidive e la mortalità, in particolare dopo il 10° anno. Sembrerebbero, però, aumentare gli eventi avversi correlati al trattamento, soprattutto tra le donne in post-menopausa: in premenopausa vi è, infatti, un minimo rischio di sviluppare un tumore dell'endometrio o eventi avversi cardio-vascolari correlati all'impiego del farmaco. In ogni caso la riduzione assoluta della mortalità correlata a BC è maggiore rispetto all'aumento assoluto della mortalità a causa degli eventi avversi.

I risultati di questo studio, unitamente a quelli dei precedenti trial che hanno indagato la terapia con tamoxifene per 5 anni vs nessuna terapia, suggeriscono che l'assunzione di tamoxifene per 10 anni possa dimezzare la mortalità correlata a BC soprattutto nella seconda decade dopo la diagnosi. Un follow-up a lungo termine ed una metanalisi che riassume i risultati presenti in letteratura sarebbero necessari per approfondire rischi e benefici, efficacia e sicurezza, del trattamento con tamoxifene nella seconda decade dopo la diagnosi. Ulteriori trial sono, inoltre, necessari per verificare se ormono-terapie con spettro di efficacia simile a quello di tamoxifene, come altri SERM o gli inibitori dell'aromatasi in post-menopausa, possano offrire una maggior protezione, in termini di riduzione delle recidive e della mortalità tumore-correlata, estendendone l'assunzione oltre i 5 anni.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato finanziato dalla AstraZeneca, proprietaria del brevetto di tamoxifene.

Parole chiave: tamoxifene, tumore della mammella, trattamento adiuvante.

Bibliografia

Davies C et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013; 381: 805-816.

Note

° Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.

Costo-efficacia di sorafenib nei pazienti affetti da carcinoma epatocellulare
A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

L'incidenza del carcinoma epatocellulare (HCC), il quinto cancro più comune al mondo, è attualmente in aumento in USA e Europa, con conseguenze rilevanti in termini di salute

pubblica e spesa sanitaria. Sorafenib è un inibitore multichinasico attivo per via orale approvato per il trattamento del carcinoma epatico. L'efficacia clinica di questo farmaco è stata verificata nello studio Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP), sospeso precocemente per beneficio eccessivo nel braccio di trattamento con sorafenib rispetto al controllo.

Lo studio SOFIA (SOraFenib Italian Assessment), pur confermando l'efficacia di sorafenib, ha dimostrato che una percentuale significativa di pazienti necessita di un aggiustamento della dose per ottenere il bilanciamento rischio-beneficio ottimale. Il presente studio ha prodotto un'analisi costo-efficacia tra la dose piena vs la dose aggiustata di sorafenib per i pazienti con HCC di grado intermedio-avanzato.

SOFIA è uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale, condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di sorafenib nei pazienti con HCC intermedio e avanzato, non idonei o resistenti alle terapie ablative. Complessivamente sono stati valutati 296 pazienti. Un totale di 280 pazienti (88%) apparteneva alla classe A della classificazione Child-Pugh*. Nessuno dei pazienti ha manifestato ascite, ittero clinicamente evidente o encefalopatia epatica. Al basale, 115 pazienti (39%) ha avuto invasione vascolare macroscopica del tumore, mentre 104 (35%) ha presentato diffusione extraepatica del tumore. In totale 222 pazienti (75%) sono risultati allo stadio C secondo la classificazione Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC-C)** e 74 (25%) allo stadio BCLC-B, compresi 26 (35%) che non sono stati idonei al trattamento loco ablativo. Il trattamento con sorafenib è stato sospeso in 103 pazienti (44%) per progressione della patologia, in 95 (40%) per eventi avversi ed in 38 (16%) per scompenso epatico. La sopravvivenza mediana dell'intera coorte è stata di 10,5 mesi; di 8,4 mesi nei pazienti BCLC-C rispetto a 20,6 mesi nei pazienti BCLC-B ($p < 0,0001$) e 21,6 mesi nei 77 pazienti trattati per >70% del tempo con dose dimezzata e di 9,6 mesi nei 219 pazienti trattati per <70% del tempo con la dose piena. I predittori indipendenti di sopravvivenza ridotta sono stati il performance status ECOG, l'invasione macrovascolare, la diffusione extraepatica del tumore, la risposta radiologica a 2 mesi e la dose piena di sorafenib. Nello studio SOFIA tutti i pazienti hanno iniziato il trattamento con la dose raccomandata di 800 mg/die di sorafenib, mentre la dose ridotta (400 mg/die) è stata scelta e mantenuta in base alle raccomandazioni fornite dall'azienda produttrice. La dose media osservata è stata di 696 mg/die, simile alla dose media ricevuta nello studio SHARP (710 mg/die) (N Engl J Med 2008; 359: 378-90). Nel gruppo di pazienti trattati con la dose aggiustata di sorafenib per un periodo di tempo >70%, la dose media ricevuta è stata 474 mg/die (469 mg/die per BCLC-B e 476 mg/die per BCLC-C), mentre nel gruppo di pazienti che ha mantenuto la dose piena per l'intero periodo di trattamento o che ha ricevuto una dose aggiustata per un periodo di tempo <70%, la dose media ricevuta è stata 748 mg/die (723 mg/die per BCLC-B e 754 mg/die per BCLC-C). Essendo le dosi medie molto simili a quelle teoriche, gli autori hanno utilizzato 400 mg/die e 800 mg/die, rispettivamente per l'analisi costo-efficacia. Le strategie di trattamento considerate sono state: 1) dose piena o aggiustata di sorafenib per i pazienti BCLC B e C; 2) dose piena o aggiustata per i pazienti BCLC B; 3) dose piena o aggiustata per i pazienti BCLC C. Le strategie di trattamento sono state confrontate al Best Supportive Care (BSC), che comprendeva le visite mediche, l'ospedalizzazione ed i test di laboratorio e radiologici. La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a BSC è stata modificata dall'applicazione dei risk ratio provenienti da una recente meta-analisi di 30 studi clinici randomizzati (RCT) di pazienti affetti da HCC non trattati, arruolati negli studi con cure palliative (N Engl J Med 2008; 359:378-390; Hepatology 2010;51:1274-1283). Gli autori hanno adottato il modello Markov per simulare i costi e gli effetti associati al trattamento con sorafenib ed a BSC; in particolare hanno utilizzato il quality-adjusted life year (QALY) come principale esito di beneficio e il life year gained (LYG) come misura di efficacia secondaria. La stima dei costi diretti annuali includeva la frequenza ed i costi delle visite ospedaliere e ambulatoriali, i test diagnostici e di laboratorio, i farmaci e gli interventi. Inoltre è stato calcolato l'incremental cost-effectiveness ratio (ICER) delle differenti strategie di trattamento basate su sorafenib vs BSC. ICER è stato calcolato utilizzando la differenza tra i costi del farmaco e della patologia in € nel 2012, rapportato alla differenza tra i QALY o l'efficacia in termini di LYG. Tra le strategie valutate, la più efficace è risultata quella con dose-aggiustata di sorafenib. In questo tipo di strategia terapeutica, il QALY è risultato di 0,44 per i pazienti con BCLC B e C, 0,44 per i pazienti BCLC C e 0,38 per BCLC- B. L'ICER della strategia con dose-

aggiustata di sorafenib vs BSC è stato di € 34.534 per QALY nei pazienti BCLC B e C, € 27.916 per QALY nei pazienti BCLC C e € 54.881 per QALY nei pazienti BCLC B. L'analisi di sensibilità ha dimostrato che gli esiti dell'analisi sono sensibili ai tassi di sopravvivenza dei pazienti trattati con BSC e alla durata del trattamento di sorafenib.

Questa analisi suggerisce che sorafenib alla dose aggiustata è efficace in termini di costi nei pazienti con HCC avanzato ma non in quello intermedio. Questo costituisce comunque un fattore rilevante, dato che i pazienti affetti da HCC si trovano per lo più ad uno stadio avanzato e per la maggior parte sono candidati al trattamento con sorafenib. La probabilità per la dose aggiustata di sorafenib di fornire un'alternativa costo-efficace alla BSC è stata di circa il 70% per HCC avanzato e il 10% per l'intermedio, considerando una soglia di costo accettabile di € 38.000 per QALY.

Il punto di forza di questo studio è dato dall'accesso ai dati individuali dei pazienti che non erano invece disponibili nello studio SHARP. L'analisi si basa infatti su criteri di eleggibilità che riflettono la complessità e la diversità della pratica clinica nei pazienti con HCC.

Alcuni limiti di questo studio sono: 1) la durata di tempo dello studio (5 anni e non tutta la durata di vita del paziente); 2) il metodo di estrapolazione dei dati può aver influenzato le stime di sopravvivenza guadagnata con conseguente interferenza sull'analisi costo-efficacia; 3) lo studio non ha considerato costi indiretti che, se valutati, potrebbero migliorare la costo-efficacia de trattamento con sorafenib.

L'analisi costo-efficacia ha dimostrato che sorafenib a dose piena non è costo-efficace in pazienti con HCC intermedio o avanzato. La dose aggiustata è risultata invece costo-efficace nei pazienti con HCC avanzato ma non in quelli in stadio intermedio resistenti o non candidabili alla terapia ablativa loco regionale.

Parole chiave: sorafenib, HCC, analisi costo-efficacia.

Conflitto di interessi: Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi per consulenze da Aziende farmaceutiche o di far parte di speakers-bureau di Aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Camma C et al. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57:1046-54.

Note

* Il punteggio di Child Pugh è un indice prognostico di insufficienza epatica, che comprende tre diverse classi A (5, 6 punti), B (7, 8, 9 punti), C (10, 11, 12, 13, 14, 15 punti) a ciascuna delle quali è associata una prognosi più o meno favorevole. I punti per ciascun parametro sono calcolabili facendo la somma dei singoli punteggi associati ai valori o al grado di ognuno dei parametri presi in considerazione (bilirubina totale, albumina sierica, INR, ascite, encefalopatia epatica)

** Il Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) è una recente classificazione, che si compone di quattro stadi, al fine di selezionare i migliori candidati per le migliori terapie attualmente disponibili. La Fase iniziale (A) comprende pazienti con tumori asintomatici con diagnosi precoce, adatti a terapie radicali - resezione, trapianto o trattamenti percutanei. La Fase B è intermedia e comprende i pazienti con HCC multinodulare asintomatico. La Fase C è la fase avanzata(C), che comprende i pazienti con tumori sintomatici e/o una progressione (invasione vascolare / diffusione extraepatica). La fase D include i pazienti con malattia allo stadio terminale (D), per i quali è indicato un trattamento palliativo.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

La necessità di un attento esame per una Vigilanza sui Dispositivi Medici in Europa
A cura del Dott. Dario Botti

Un'inaccettabile alta incidenza di eventi clinici avversi causati da Dispositivi Medici, un alto tasso di recall e un frequente fermo nella commercializzazione di alcuni device rendono necessaria una revisione dei processi regolatori di Vigilanza sui Dispositivi Medici.

In questo articolo vengono esaminati i processi di approvazione e la sorveglianza post-marketing dei Dispositivi Medici negli Stati Uniti e in Europa, la descrizione delle cause e degli effetti dei fallimenti più eclatanti e le soluzioni proposte per indirizzare la necessità urgente di sviluppare un nuovo sistema regolatorio a livello Europeo.

Negli Stati Uniti, fin dal 1976, è stato approvato un sistema di vigilanza in modo da aggiungere un livello ragionevole di sicurezza ed efficacia prima dell'immissione sul mercato di nuovi Dispositivi Medici. I device di classe I sono soggetti a pochi controlli, come il test di sterilità, mentre i device di classe II devono superare dei controlli speciali, facenti parte di un processo di revisione conosciuto come 510(k). Se il device viene riconosciuto come "sostanzialmente equivalente" a un device già in commercio non vengono richiesti ulteriori dati, anche se la sorveglianza postmarketing deve essere comunque puntuale e precisa, infatti la Corte Suprema degli Stati Uniti riconosce che l'equivalenza non è garanzia di sicurezza ed efficacia. I device di classe III possono procurare alto rischio per la salute del paziente, la sicurezza, quindi, deve essere dimostrata presentando trial clinici di sicurezza.

Nell'Unione Europea la vigilanza sui dispositivi medici è a capo di ogni singolo Stato Membro. I dispositivi di classe I sono approvati automaticamente dall'Autorità Regolatoria, ed è il fabbricante stesso che appone il marchio CE e dà conformità all'autorizzazione al commercio. Gli altri dispositivi medici appartenenti a classi più elevate sono sottoposti a revisione da parte di autorità competenti accreditate da ogni Stato Membro, autorità che vengono pagate, però, dal fabbricante, libero quindi di scegliere la società che più gli aggrada. Per essere approvato il dispositivo medico deve soddisfare dei requisiti essenziali ed è soggetto a test in linea con la classe di rischio dichiarata. Dal 2004 ai fabbricanti è stato richiesto di includere dati specifici e più generali di follow-up per ogni device, e dal maggio 2011 è stato reso obbligatorio notificare tutti gli eventi avversi severi alle Autorità Competenti e direttamente al database europeo EUDAMED.

Negli Stati Uniti una criticità fra le più importanti è stata verificare la congruità dei dati presentati dagli studi di efficacia e di sicurezza, dati che spesso nascondono mancato rigore, non presentano gruppo di controllo e sono soggetti a bias di fraintendimento. Una valutazione della PMA (PreMarket Application) sui dispositivi per utilizzo cardiovascolare ha dimostrato che solo il 27% degli studi presentati per il dossier di sicurezza erano RCT. Inoltre, solo il 14% erano in doppio cieco; il 14% dimenticava di menzionare la variabile di outcome primario; il 65% dei dispositivi era approvato con solo uno studio e l'88% utilizzava dati surrogati come variabili primarie.

Nell'Unione Europea sono presenti gli stessi problemi, anche perché la maggior parte dei dispositivi ad uso specialistico, e quindi di classe superiore alla IIb, sono sviluppati in US: linee guida nebulose, outcome ambigui, risultati degli studi non facilmente disponibili. Inoltre ogni autorità competente, sebbene debba sottostare alle stesse regole relative alla sicurezza, ha requisiti diversi ed alcune si sono dimostrate essere, nonostante sia esplicitamente non permesso, consulenti della ditta fabbricante; in aggiunta il sistema regolatorio in EU non si è sviluppato in tandem con la tecnologia dei dispositivi medici.

La qualità e la supervisione della sorveglianza postmarketing sui DM è, se possibile, più carente che per i farmaci. Gli Stati Uniti non hanno un sistema di notifica degli eventi avversi ai fabbricanti e l'uso off-label è molto intenso. Solo lo 0,5% degli incidenti con dispositivi medici è registrato: diversi studi pubblicati dal GAO (US Government Accountability Office) e dallo IOM (Institute of Medicine) hanno dimostrato la debolezza del Sistema, in primo luogo attribuibile al basso tasso di notifica dell'evento avverso e alla passività del sistema. Le misure atte al miglioramento sono in corso, come la Sentinel Initiative, lanciata dall'FDA nel 2009. Esempi famosi sono il caso sfortunato degli impianti protesici mammari, della protesi per anca che ha rilasciato ioni metallici nel sangue e dei device cardiovascolari, dove fallimenti terapeutici, soprattutto a causa di inappropriati impianti off-label, sono dietro l'angolo.

Alla luce di quanto detto, certe misure dovrebbero essere riviste, soprattutto al momento del processo di autorizzazione Europeo: è importante infatti colmare il gap fra gli studi d'efficacia

di fase III e la stima della sicurezza, in modo da stanare la debolezza del sistema regolatorio. In Europa il primo passo dovrebbe essere comprendere le dimensioni del problema e portarlo a dominio pubblico: un aiuto alla risoluzione potrebbe essere creare registri costantemente aggiornati; centralizzare l'approvazione a livello centrale, così come avviene per i farmaci; applicare i criteri di Governance all'attività regolatoria; assegnare un Identificativo unico per ciascun dispositivo; utilizzare un algoritmo comune per la classificazione del rischio; incoraggiare la segnalazione spontanea degli eventi avversi e la dispositiviovigilanza postmarketing, soprattutto per i device di classe III e, infine, rendere il processo registrativo science-evidence based, oltre che comprensibile da tutti gli utilizzatori.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Parole chiave: vigilanza, dispositivi medici, sicurezza

Riferimento bibliografico

Campillo-Artero C. A full-fledged overhaul is needed for a risk and value-based regulation of medical devices in Europe. Health Policy (2013) doi: 10.1016/j.healthpol.2013.03.017.

Efficacia disinfettante di salviette detergenti applicate sulla superficie esterna di un dispositivo medico contaminato con sangue o *Streptococcus Pneumoniae* A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

I dispositivi medici sono diventati una sempre più comune fonte di infezioni nosocomiali (health care-associated infections, HAI); al riguardo, una crescente letteratura dimostra che le HAI associate a dispositivi medici (DA-HAI) sono tra le principali cause di morbidità e mortalità all'interno delle unità di terapia intensiva.

Statistiche rilasciate dal Centers for Disease Control and Prevention nel 2002 riportano più di 1,7 milioni di HAI nel corso di un solo anno, causando circa 99,000 morti direttamente associate alle HAI. È stato inoltre riportato che le DA-HAI sono responsabili del 60-80% di tutte le HAI legate al circolo sanguigno, al tratto urinario ed alla polmonite; tutto ciò indica la necessità di nuove misure di controllo delle infezioni per ridurre il coinvolgimento dei dispositivi medici in queste infezioni.

Uno dei punti critici che è necessario considerare nel progettare nuove misure di controllo delle infezioni è l'influenza del design dei dispositivi (caratteristiche fisiche e materiale usato) sul reprocessing (procedura dettagliata e multistep a cui vengono sottoposti i dispositivi per poter essere riutilizzati) dei dispositivi medici riutilizzabili.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare come la superficie esterna di un dispositivo medico può influenzare l'efficacia di salviette detergenti disinfettanti nel rimuovere contaminanti biologici dalla superficie di dispositivi riutilizzabili. In particolare, lo scopo era quello di sviluppare un metodo per valutare l'efficacia di diverse salviette, disponibili in commercio, nel rimuovere tracce di sangue o di *Streptococcus pneumoniae*.

Per testare quindi l'efficacia di sei diverse salviette detergenti disinfettanti, è stato utilizzato un saggio proteico quantitativo per determinare la quantità di proteine residua sulla superficie esterna dell'apparecchiatura per anestesia; è stata, inoltre, valutata la forza necessaria a rimuovere le tracce biologiche attraverso l'utilizzo di un piezoelectric force plate. Infine, la determinazione dell'ATP in bioluminescenza è stata utilizzata per valutare la persistenza di batteri sulla superficie dopo l'uso delle salviette.

Sono stati testati diversi saggi proteici, ma molti dei reagenti colorimetrici utilizzati per la rilevazione delle proteine non erano adatti perché i composti presenti nelle salviette detergenti davano origine a falsi positivi; è stato, quindi, scelto il metodo che prevede l'utilizzo del composto o-ftalaldeide (o-phthaldialdehyde, OPA) per quantificare le proteine.

Usando il metodo OPA, è stata ottenuta una valutazione della quantità residua media di proteine (μg) rimaste sulla superficie dopo la prova delle 6 diverse salviette. I valori si

riferiscono alla media di 10 prove per ogni salvietta e si attestano da un minimo di ~ 10 µg a un massimo di ~ 110 µg.

È curioso sottolineare come la salvietta migliore (n° 3, Clorox Germicidal Wipes) e la peggiore (n° 4, HypeWipe Bleach Towelette), contengano, anche se in percentuali leggermente diverse, lo stesso composto attivo, ovvero sodio ipoclorito (0.55% e 0.94%).

Tre delle rimanenti 4 salviette (n°1 ProSpray wipe, n°2 CleanCide ready-to-use Germicidal Detergent Wipes, n°6 CaviWipe) hanno lasciato una quantità simile di residui proteici (~ 60 µg), mentre la salvietta n°5 (Oxivir Tb Disinfectant Wipes) si è comportata in maniera simile alla n°3 (~ 30 µg).

Un altro metodo utilizzato per quantificare l'efficacia di queste salviette detergenti disinfettanti è stato quello di valutare la forza e il tempo necessari per rimuovere una macchia di sangue dalla superficie dell'apparecchiatura. Anche in questo caso, la salvietta n°3 risulta la più efficace nel rimuovere la macchia di sangue coagulato e pulire la superficie, richiedendo la minor quantità di tempo (5.01 ± 0.09 sec) e di forza (12.58 ± 0.59 N).

Infine, dopo aver contaminato la superficie dell'apparecchiatura con una concentrazione nota di batteri (*Streptococcus pneumoniae*, scelto perché batteri appartenenti a questo genere sono comuni patogeni ospedalieri e contaminanti dell'apparecchiatura per l'anestesia) e, successivamente, pulito e disinfettato con le diverse salviette, sono state quantificate le tracce residue di batteri utilizzando Ruhof's ATP bioluminescence swabs and assay; tutte le salviette testate sono risultate in grado di rimuovere più del 98% dell'inoculo dei batteri.

Dai risultati ottenuti si è osservato che sia la salvietta migliore che quella peggiore contenevano ipoclorito di sodio; è stato ipotizzato che la differenza di efficacia sia dovuta al tipo di imballaggio e al grado di umidità in quanto un eccesso di liquido non permette una adeguata pulizia comportando, invece, ulteriori danni come corrosione dei circuiti elettrici.

Sottolineano gli autori che punto di forza dello studio è stato un background del saggio a bioluminescenza per l'ATP vicino a 0 RLU (nessun segnale rilevabile).

Gli autori, tuttavia, denunciano alcune limitazioni dello studio: la sensibilità del saggio proteico OPA potrebbe essere non realistica perché la normale manipolazione della strumentazione può creare dei falsi positivi. Inoltre, riguardo alla valutazione batterica mediante ATP, l'efficienza della raccolta dei batteri dalla superficie del dispositivo è influenzata dalla concentrazione degli organismi presenti, in quanto l'efficienza decresce al crescere della concentrazione batterica; infine, l'apparecchiatura per anestesia è soltanto uno dei numerosi dispositivi medici riutilizzabili in ambito sanitario e, dato che la maggior parte dei dispositivi possiede un'unica superficie non regolare, questi risultati potrebbero non essere applicabili a tutte le superfici dei dispositivi.

Gli autori sottolineando come lo scopo dello studio non è stata una semplice valutazione di diverse salviette disponibili, ma una analisi più approfondita della loro reale efficacia in condizioni reali, ricordano come sia fondamentale per gli operatori dell'assistenza sanitaria leggere sempre attentamente le indicazioni del fornitore dei diversi dispositivi riutilizzabili per scegliere il detergente più appropriato.

In conclusione, anche se lo studio non era diretto ad individuare un particolare componente attivo o la superiorità di un tipo di salviette rispetto ad un altro, i dati ottenuti dimostrano che tra le salviette disinfettanti la Clorox Germicidal Wipes risulta la migliore di quelle testate. Gli autori quindi si auspicano che questi risultati contribuiscano a decidere in maniera sempre più informata sulla scelta dei prodotti detergenti e disinfettanti, in base alla superficie sulla quale verranno utilizzati. Il sinergismo tra il miglioramento dei metodi di controllo delle infezioni connesso con possibili modifiche del design dei dispositivi ad opera del produttore, dovrebbero finalmente portare ad una diminuzione del numero di DA-HAI.

Parole chiave: controllo delle infezioni, disinfezione, dispositivi medici.

Conflitto d'interesse: nessun conflitto di interesse dichiarato.

Riferimento bibliografico: Gold KM and Hitchins VM, Cleaning assessment of disinfectant cleaning wipes on an external surface of a medical device contaminated with artificial blood or *Streptococcus pneumoniae*, Am J Infect Control (2013), 10.1016/j.ajic.2013.01.029

Monitoraggio e ottimizzazione dell'efficacia del processo di pulizia di dispositivi medici e chirurgici

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

Il rischio complessivo di infezioni in seguito all'uso di dispositivi medici o chirurgici è generalmente molto basso, ma l'inadeguata riprocessazione (pulizia, disinfezione e sterilizzazione) di strumenti riutilizzabili, come ad esempio rasoi per artroscopia e endoscopi flessibili, si è rivelato una possibile via di trasmissione di patogeni. Fino a circa cinque anni fa il riutilizzo di dispositivi medici (DM) si è basato sull'applicazione di metodiche di disinfezione fornite dalla ditta produttrice in assenza di validate procedure di pulizia. Questa problematica ha determinato inizialmente la stesura di un documento guida da parte della FDA, denominato "Manufacturers to validate cleaning instructions" (www.fda.gov/reprocessingreusabledevices), e poi la realizzazione di una serie di simposi, organizzati da FDA e da FDA in collaborazione con l'Association for the Advancement of Medical Instruments (AAMI), dedicati specificatamente al ruolo della pulizia nel riprocessamento di DM. Negli ultimi due anni pur essendoci stati diversi articoli pubblicati sui problemi concernenti il riprocessamento di DM solo pochi hanno fornito dati sul rischio di insorgenza di infezioni.

I dispositivi medici possono essere sottoposti a lavaggio manuale o automatico ma solo l'impiego di sistemi automatizzati di lavaggio è risultato essere più efficace e riproducibile nel rimuovere residui organici a dimostrazione del fatto che il processo di pulizia applicato deve essere sempre monitorato per garantire un'effettiva pulizia. Secondo le raccomandazioni pubblicate dall'AAMI ST34, la stessa qualità dell'acqua utilizzata dovrebbe essere sottoposta ad un monitoraggio continuo dal momento che costituisce un aspetto critico nel riprocessamento dei DM.

Pur essendo state pubblicate molteplici linee guida che documentano che il rischio di trasmissione di infezioni da DM riprocessati è estremamente basso (1 caso di infezione su 1,8 milioni di procedure endoscopiche), bisogna considerare che lo stesso DM può essere impiegato su cento o mille pazienti nell'arco di uno stesso anno e, se questo non è sottoposto ad una corretta pulizia, potrebbe potenzialmente essere causa di trasmissione di agenti infettivi. Recentemente è stato evidenziato che i duodenoscopi flessibili e i rasoi per artroscopia possono determinare epidemia, rispettivamente, di *Klebsiella pneumoniae* (nel 41% dei casi per oltre 2 mesi) e di *Pseudomonas aeruginosa* (nel 10% dei casi per oltre 2 settimane). Studi recenti hanno dimostrato che i DM contenenti canali o cavità interne dove possono rimanere intrappolati frammenti di tessuto biologico, sono facilmente sito di colonizzazione e/o trasmissione di infezioni se non correttamente puliti. Ad esempio è stata osservata che la presenza di umidità all'interno di endoscopi flessibili riprocessati, determinata da una non corretta procedura di asciugatura, è stata la causa principale di formazione di biofilm nelle cavità interne. La sterilizzazione a vapore e la decontaminazione ad alto livello (HLD) spesso risultano non essere efficaci in presenza di residui di tessuto o di biofilm negli spazi interni dei DM.

Le linee guida dell'AAMI raccomandano che i sistemi di lavaggio automatici siano monitorati con almeno una frequenza settimanale, anche se sarebbe consigliato un monitoraggio giornaliero, al fine di verificare l'adeguatezza del processo durante tutto il ciclo di pulizia. Tale monitoraggio, inoltre, rappresenta uno strumento utile durante l'addestramento del personale per verificarne l'aderenza alle procedure di pulizia manuale degli endoscopi flessibili. Un approccio di questo tipo potrebbe risultare vantaggioso nel ridurre il rischio legato all'uso clinico di DM impropriamente riprocessati in un'epoca contraddistinta dallo sviluppo di DM altamente innovativi utili a facilitare procedure chirurgiche complesse.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Advanced Sterilization Products (ASP) e gestito interamente dal St. Boniface Research Centre. L'autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte.

Parole chiave: dispositivi medici, pulizia, infezioni.

Riferimento bibliografico

1) Alfa MJ. Monitoring and improving the effectiveness of cleaning medical and surgical devices. Am J Infect Control 2013;41:S56-S59.

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
ISSN 2282-474X

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:	Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Serena Bodei (Università di Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311. sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DI SCLAMER – 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.

RICERCA 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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.