



## Newsletter numero 138 del 01.02.2013

**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

- Effetto nefroprotettivo del blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone in pazienti con malattia renale cronica in predialisi, ipertensione e anemia
- Infezioni acute delle basse vie respiratorie nei bambini vaccinati con il Bacillo di Calmette-Guérin
- Confronto tra paracetamolo e ibuprofene nei neonati prematuri con dotto arterioso pervio: uno studio clinico controllato randomizzato
- Associazione tra l'uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei e il rischio di tumore cerebrale: una meta-analisi
- Effetto della vitamina E e della memantina sul declino funzionale nella malattia di Alzheimer: uno studio clinico randomizzato

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Il Trial randomizzato OPTIMIZE: 3 mesi vs 12 mesi di terapia antiaggregante dopo impianto di *stent* a rilascio di zotarolimus
- Confronto tra *stent* e terapia farmacologica nel trattamento della stenosi aterosclerotica dell'arteria renale: lo studio Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL)
- Studio clinico randomizzato per la valutazione del catetere a palloncino a rilascio di paclitaxel (Elutax) seguito da *stent* metallico rispetto allo *stent* a rilascio di everolimus (Xience V) per il trattamento di stenosi coronarica

**Effetto nefroprotettivo del blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone in pazienti con malattia renale cronica in predialisi, ipertensione e anemia***A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

L' inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con un ACE inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) ritarda la progressione della malattia renale cronica in pazienti con e senza diabete mellito, in particolare quelli con lieve o moderata insufficienza renale, con livelli di creatinina sierica da 1,5 a 3,0 mg/dl.

Due studi clinici randomizzati condotti in Cina e un'analisi post hoc del trial Ramipril Efficacy in Nephropathy hanno dimostrato che l'uso di ACE inibitori o ARB è utile nei pazienti non diabetici con malattia renale cronica in stadio 4, definito da un velocità di filtrazione glomerulare (GFR) di 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e livelli di creatinina di circa 3,0-5,0 mg/dL. Tuttavia, esistono poche evidenze sull'uso di ACE inibitori e/o ARB in pazienti con livelli di creatinina superiori a 5,0 mg/dl o una GFR inferiore a 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e in soggetti con malattia renale cronica avanzata.

Il presente studio ha valutato l'associazione tra l'uso di ACE-inibitori e ARB ed il rischio di dialisi a lungo termine e/o la morte in un nazionale elevato numero di pazienti con malattia renale cronica predialisi allo stadio 5 con ipertensione e anemia e in trattamento con farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA).

È stato effettuato uno studio longitudinale di popolazione selezionando i pazienti con una diagnosi primaria di malattia renale cronica definita secondo la classificazione ICD-9a (codici 016.0, 042, 095.4, 189, 223, 236.9, 250.4, 271.4, 274.1, 403-404, 440.1, 442.1, 446.21, 447.3, 572.4, 580-589, 590-591, 593, 642.1, 646.2, 753 e 984) ed in trattamento con ESA, indicante livelli di creatinina >6 mg/dl e ematocrito <28%, dall'1 gennaio 2000 al 30 giugno 2009 in Taiwan. In tale studio, i pazienti con malattia renale cronica con creatinina >6 mg/dl e ematocrito <28% ricevono un trattamento con ESA per mantenere i livelli di ematocrito <36%. Sono stati esclusi i soggetti di età inferiore ai 20 anni e superiore ai 100 anni, quelli sottoposti a dialisi o trapianto renale prima della prescrizione degli ESA, i pazienti deceduti e quelli che non avevano utilizzato farmaci antiipertensivi dal primo utilizzo di ESA fino alla data di riferimento (definita come il 91° giorno di trattamento dalla prima prescrizione di ESA).

La presenza di patologie concomitanti quali diabete, malattia coronarica, stroke e cancro sono state definite come patologie diagnosticate entro i 3 anni dalla data di riferimento.

Gli antiipertensivi analizzati in questo studio includevano diuretici,  $\alpha$  e  $\beta$ -bloccanti, bloccanti dei canali del calcio, ACE inibitori e ARB. I pazienti che avevano ricevuto una prescrizione di ACE inibitori e ARB entro 90 giorni dalla prescrizione di ESA sono stati definiti come utilizzatori, i rimanenti come non utilizzatori.

Il periodo di osservazione andava dalla data di riferimento al decesso, o all'inizio della dialisi a lungo termine e fino al 31 dicembre 2009.

L'inizio dell'outcome renale è stato definito come la data di inizio della dialisi a lungo termine per almeno 90 giorni, l'insorgenza del risultato composito di dialisi a lungo termine o la morte, a seconda di quale è venuto prima. Il primo evento di ospedalizzazione che coinvolge una diagnosi di iperkaliemia (codice ICD-9 276,7) durante il periodo di osservazione come iperkaliemia associata a ricovero.

Sono stati arruolati 28497 pazienti con malattia renale cronica avanzata in predialisi con anemia ed ipertensione. Tra questi, 14711 soggetti (49,5%) avevano ricevuto una prescrizione per un ACE inibitore o un ARB entro i 90 giorni dalla prima prescrizione di ESA: 3810 (27%) sono stati trattati con ACE inibitori, 8203 (58,2%) con ARB e 2104 (14,9%) con entrambi i tipi di farmaco contemporaneamente. L'età media degli utilizzatori di ACE inibitori ed ARB era di 64,7 anni con il 53,4% di donne e il 57,7% di diabetici. I non utilizzatori erano, invece, più anziani (età media: 66,1 anni), presentavano meno comorbidità, avevano avuto minore necessità di essere visitati da un nefrologo nei 3 anni precedenti e facevano un più largo uso di altri antiipertensivi, inclusi  $\alpha$ -bloccanti e diidropiridine. Sono stati seguiti un totale di 27678 pazienti/anno durante il periodo in esame: 20152 soggetti (70,7%) hanno avuto necessità di dialisi a lungo termine e 5696 (20%) sono deceduti prima che la malattia renale allo stadio terminale richiedesse dialisi. Il rischio cumulativo corretto per dialisi a lungo termine e dialisi o morte tra gli utilizzatori di ACE inibitori o ARB rispetto ai non utilizzatori era significativamente

diverso ( $p < 0,001$ ): gli utilizzatori presentavano un minore rischio di dialisi a lungo termine o di sviluppare outcome composito. L'incidenza di dialisi diminuiva da 75,6 ogni 100 pazienti/anno a 70,1 ogni 100 pazienti/anno, indicando che tra i pazienti con malattia renale avanzata in predialisi, il 5,5% degli utilizzatori di ACE inibitori e ARB risultava protetto dall'inizio di una dialisi a lungo termine rispetto ai non utilizzatori (HR: 0,93;  $p < 0,001$ ) e tale effetto persisteva anche dopo correzione per fattori confondenti (HR: 0,94,  $p < 0,001$ ). L'uso contemporaneo delle due classi di farmaci presentava invece un effetto neutrale rispetto ai non utilizzatori, e la riduzione dell'HR non si è avuta nei soggetti con tumore e che non erano stati precedentemente visitati da un nefrologo anche se trattati con ACE inibitori e ARB. I pazienti morti entro i 90 giorni dall'inizio della dialisi a causa di un evento renale sono stati 723 (5,1%) negli utilizzatori e 691 (4,8%) nei non utilizzatori. Gli utilizzatori di ACE inibitori e ARB sono andati incontro ad un maggior numero di ricoveri per iperkaliemia rispetto ai non utilizzatori (9,2% vs 6,7% rispettivamente,  $p < 0,001$ ), con un rischio relativo pari a 1,31 ( $p < 0,001$ ; incremento del rischio del 31% per gli utilizzatori). Tuttavia nei soggetti sviluppanti iperkaliemia non è stato osservato un aumento del rischio di morte predialisi (HR: 1,03;  $p = 0,30$ ).

I pazienti con malattia renale cronica predialisi e ipertensione stabile trattati con ACE inibitori e ARB mostrano un minor rischio di dialisi a lungo termine e morte rispetto ai soggetti non trattati con questi farmaci, senza aumento del rischio di mortalità per tutte le cause.

I limiti attribuiti, dagli autori, allo studio sono: a) l'utilizzo dei livelli di creatinina come criterio di inclusione potrebbe aver determinato un arruolamento di donne con malattia renale cronica più avanzata rispetto agli uomini, così che l'outcome composito insignificante riscontrato nelle donne potrebbe indicare che il beneficio della terapia scompare per livelli di GFR estremamente bassi; b) è stato utilizzato l'inizio della malattia renale cronica predialisi di stadio 5 come il primo giorno di prescrizione di ESA nei pazienti con diagnosi pre-esistente di malattia renale. Un'indicazione per una prescrizione più tardiva o anticipata di un ESA associata alla terapia con ACE inibitori o ARB avrebbe introdotto dei bias. Tuttavia, gli errori di classificazione nei tempi di inizio della malattia renale cronica predialisi di stadio 5 non si differenzia tra utilizzatori e non; c) lo studio è di tipo osservazionale e pertanto non può dimostrare la causalità. Per assicurare un adeguato potere statistico si sarebbero dovuti valutare almeno 15000 pazienti con malattia renale in fase terminale al fine di osservare la riduzione del rischio relativo del 6%; d) non sono disponibili alcuni fattori prognostici importanti quali le cause della malattia renale cronica, i dati biochimici e gli stili di vita, ma, a detta degli autori, la consistenza dei sottogruppi di analisi ha garantito robustezza allo studio; e) i risultati ottenuti sono applicabili solo ai pazienti con malattia renale cronica predialisi e ipertensione stabile e non a tutti i soggetti con malattia renale cronica predialisi.

**Parole chiave:** ACE inibitori, ARB, effetto nefroprotettivo, studio longitudinale di popolazione.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

#### Riferimento bibliografico:

Hsu, TW. et al. Renoprotective Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Patients With Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Anemia. JAMA Intern Med. 2013 Dec 16. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12700.

<sup>a</sup>ICD-9: *Classificazione internazionale delle malattie. È un sistema di classificazione nel quale le malattie e i traumatismi sono ordinati, per finalità statistiche, in gruppi tra loro correlati. Traduce in codici alfanumerici i termini medici in cui sono espressi le diagnosi di malattia, gli altri problemi di salute e le procedure diagnostiche e terapeutiche.*

**Infezioni acute delle basse vie respiratorie nei bambini vaccinati con il Bacillo di Calmette-Guérin***A cura della Dott.ssa Francesca Groppa*

La vaccinazione con il Bacillo di Calmette-Guérin (BCG) è una delle forme di immunizzazione infantile più utilizzate nel mondo, efficace principalmente nel prevenire le forme miliari e meningee della tubercolosi, ma potrebbe apportare dei benefici che vanno al di là della protezione dalla malattia. Recentemente infatti è stata correlata alla riduzione del rischio di neoplasie, asma e alla mortalità infantile complessiva. Inoltre, ci sono evidenze di un'associazione con la riduzione del rischio di infezioni acute delle basse vie respiratorie (acute lower respiratory infection, ALRI) e virus respiratorio sinciziale in bambini della Guinea-Bissau e con la riduzione della mortalità infantile correlata a polmonite in Brasile. Tuttavia, la risposta immune adattativa al BCG è variabile tra le popolazioni e nella stessa popolazione nel tempo, per cui è difficile generalizzare i risultati ottenuti. Sembra esserci una relazione tra l'immunità cellulo-mediata della tubercolosi e i patogeni responsabili di polmonite batterica/virale. Inoltre si pensa che la tubercolosi incrementi il rischio di superinfezioni da *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* di tipo B, i principali patogeni responsabili di polmoniti acquisite in comunità nell'infanzia, ma l'impatto del BCG sulle infezioni acute del tratto respiratorio inferiore non è del tutto noto.

Lo scopo è determinare se la vaccinazione con BCG è associata al rischio di sospette infezioni acute delle basse vie respiratorie nei bambini < 5 anni ed identificare gli agenti in grado di modificare tale effetto.

Si tratta di un'analisi esplorativa di dati estratti da censimenti sanitari nazionali di 33 Paesi a basso-medio reddito: United Nations Children's Fund Multiple Indicator Cluster Survey (MICS) e Macro International Demographic and Health Surveys (DHS). Questi rilevamenti erano condotti in nuclei familiari ogni 5 anni con l'obiettivo di ottenere dati demografici e sanitari su donne in età fertile (15-49 anni) e bambini <5 anni. Le informazioni venivano raccolte da personale addestrato mediante la somministrazione di questionari standardizzati a domicilio, la revisione dei libretti di vaccinazione e la misurazione di indicatori sanitari. Erano indagate questioni inerenti la salute materno-infantile, come l'accesso alle cure prenatali durante la precedente gravidanza, la vaccinazione antitetanica prima dell'ultimo parto, l'allattamento al seno, la scolarità materna. In un sottogruppo, il personale aveva misurato anche il peso dei bambini, la lunghezza se < 2 anni, o l'altezza se > 2 anni.

Per lo studio, sono stati considerati eleggibili i bambini di età <60 mesi, le cui madri avessero fornito all'intervistatore un libretto delle vaccinazioni. Sono stati esclusi i bambini che secondo il libretto non risultavano vaccinati con BCG e quelli che avevano dati incompleti sugli esiti di vaccinazione e malattia. L'*outcome* primario era una sospetta ALRI, riferita da un genitore o un tutore come tosse accompagnata da polipnea o dispnea, verificatesi nelle due settimane precedenti l'intervista. Gli *outcome* secondari includevano: sospetta ALRI associata a malnutrizione acuta (z score peso-per-altezza  $\leq 3.0$  DS), malnutrizione cronica (z score altezza-per-età  $\leq 3.0$  DS) o diarrea nelle due settimane precedenti l'intervista. Gli z score antropometrici sono stati stimati utilizzando gli standard di crescita dei bambini definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2006.

La coorte primaria era costituita da bambini identificati in 19 censimenti DHS condotti tra il 2005 e il 2010 in 19 Paesi che utilizzavano vaccini con ceppi singoli o multipli di BCG. A causa dell'elevata variabilità dell'efficacia del vaccino nella popolazione, per validare i risultati della coorte primaria, è stata assemblata una coorte secondaria da 56 DHS e 26 MICS condotte tra il 1986 e il 2010 in 30 Paesi che utilizzavano solo il vaccino a ceppi singoli. Quest'ultima è stata utilizzata anche per caratterizzare i ceppi e le modifiche temporali negli effetti del BCG. L'appartenenza a una delle due coorti era mutuamente esclusiva. Nessuno dei Paesi coinvolti utilizzava vaccini contro *H. influenzae* B o *S. pneumoniae* al momento dell'indagine. Nei bambini immunizzati, l'esposizione a BCG è stata ulteriormente classificata in accordo all'età (mesi) al momento della vaccinazione, al tempo passato dalla stessa (mesi), all'anno solare, all'ordine sequenziale di somministrazione rispetto a un supplemento di vitamina A e alle vaccinazioni antipolio, antimorbillo o antidifterite-tetano-pertosse (DTP), al ceppo utilizzato nel

programma nazionale di immunizzazione (BCG Russia/Bulgaria, BCG Giappone, BCG Danimarca o BCG Pasteur), e al genotipo vaccinale (II che includeva sia i ceppi BCG Russia/Bulgaria che BCG Giappone, il III BCG Danimarca e il IV BCG Pasteur). Nell'analisi statistica sono stati inclusi anche i seguenti confondenti: età del bambino, genere, allattamento al seno, basso peso alla nascita (<2500 g), z score peso-per-età o altezza-per-età, numero di membri della famiglia, livello di istruzione materno (nessuno, primario, secondario, post-secondario), tipo di combustibile utilizzato per cucinare, consumo di tabacco nella famiglia, indice di benessere economico (i più poveri, più poveri, classe media, più ricchi, i più ricchi), residenza rurale vs urbana, prevalenza di HIV nei bambini (<10% vs ≥ 10%), possesso di bestiame, decontaminazione dell'acqua potabile. Il gruppo di controllo era costituito da bambini non vaccinati con BCG.

Tra i 58 021 bambini della coorte primaria, 8682 (15%) avevano avuto una sospetta ALRI nelle due settimane precedenti, associata a diarrea, malnutrizione acuta e cronica rispettivamente in 2844 (33%), 7733 (89%) e 7819 (90%) bambini. Il 96% era stato vaccinato con BCG. L'età mediana alla vaccinazione era 1 mese (range interquartile, IQR 0-1 mese); più di metà era stato inoculato con BCG prima di DTP (35 657/46467, 77%) e antimorbillo (36 021/36 792, 98%), nello stesso mese dell'antipolio (26 563/28 464, 93%) e dopo un supplemento di vitamina A (19 432/20 240, 96%). Il tempo mediano dalla vaccinazione era 22 mesi (IQR 9-37 mesi). La coorte secondaria era paragonabile alla primaria in termini di tasso di vaccinazione BCG (90 529/93 301, 97%), età mediana alla vaccinazione (1 mese, IQR 0-2 mesi) e tempo dalla vaccinazione (22 mesi, IQR 10-38 mesi). I più forti determinanti dell'assunzione del vaccino BCG includevano il livello di istruzione materno, l'accesso alle cure prenatali e il benessere economico. La vaccinazione con BCG era associata a una riduzione del rischio di sospette ALRI dal 17 al 37% in entrambe le coorti. La protezione era maggiore in regioni a bassa prevalenza di HIV infantile e rimaneva tale anche in caso di malnutrizione acuta o cronica. L'effetto dipendeva dall'età al momento della vaccinazione, in particolare se l'inoculo avveniva entro i 9 mesi (<3 mesi, rischio relativo aggiustato aRR: 0.74, 95% IC: 0.65-0.85,  $p < 0.001$ ; 3-8 mesi, aRR: 0.90, 95% IC: 0.77-1.04,  $p < 0.001$ ; ≥9 mesi, aRR: 0.93, 95% IC: 0.77-1.12,  $p < 0.01$ ). È stata identificata una tendenza all'incremento della protezione nel corso degli anni (coorte primaria, rischio relativo aggiustato pesato per il propensity score [apRR]: 0.94, 95% IC: 0.92-0.96; coorte secondaria, apRR: 0.93, 95% IC: 0.90-0.96), ma non in base al tempo passato dalla vaccinazione (coorte primaria, apRR: 0.99, 95% IC: 0.99-1.0; coorte secondaria, apRR: 0.99, 95% IC: 0.98-0.99) per i bambini da 9 a 60 mesi. Nella coorte secondaria offriva maggiore protezione il ceppo BCG Pasteur (apRR: 0.45, 95% IC: 0.36-0.55) rispetto a BCG Russia/Bulgaria (apRR: 0.67, 95% IC: 0.36-0.55), BCG Giappone (apRR: 0.75, 95% IC: 0.56-1.00) e BCG Danimarca (apRR: 0.77, 95% IC: 0.63-0.95). La differenza tra ceppi si osservava anche dopo la stratificazione per genotipo (BCG genotipo II, apRR: 0.69, 95% IC: 0.55-0.88; genotipo III, apRR: 0.77, 95% IC: 0.63-0.95; genotipo IV, apRR: 0.45, 95% IC: 0.36-0.55). Considerando i vaccini e i supplementi vitaminici, solo DTP modificava l'associazione BCG-ALRI (apRR: 0.70, 95% IC: 0.61-0.82 vs apRR 1.21, 95% IC: 0.99-1.48, rispettivamente bambini vaccinati e non vaccinati con DTP). L'effetto era maggiore se BCG era stato somministrato in precedenza o concomitanza (stesso mese) rispetto alla prima dose di DTP (BCG prima, apRR: 0.79, 95% IC: 0.70-0.89; stesso mese, apRR: 0.82, 95% IC: 0.71-0.94; dopo, apRR: 1.00, 95% IC: 0.87-1.13), tuttavia, non era influenzato dal numero di dosi di DTP ricevute (1 dose, apRR: 0.55, 95% IC: 0.43-0.69; 2 dosi, apRR: 0.95, 95% IC: 0.68-1.34; 3 dosi, apRR: 0.79, 95% IC: 0.63-1.00). L'associazione BCG-ALRI era inoltre influenzata: dal possesso di cavalli (no, aRR: 0.87, 95% IC: 0.8-1.0; sì, aRR: 0.48, 95% IC: 0.3-0.7,  $p < 0.01$ ) capre (no, aRR: 0.77, 95% IC: 0.7-0.9; sì, aRR: 1.00, 95% IC: 0.8-1.3,  $p = 0.02$ ) o pecore (no, aRR: 0.78, 95% IC: 0.7-0.9,  $p < 0.01$ ); dalla clorazione dell'acqua (no, aRR: 0.91, 95% IC: 0.8-1.0; sì, aRR: 0.53, 95% IC: 0.4-0.7,  $p < 0.01$ ); dall'utilizzo di stufe a legna per cucinare (aRR: 1.19, 95% IC: 1.0-1.4,  $p < 0.001$ ).

Altri studi avevano mostrato l'incremento della reattività a tubercolina e agli antigeni DTP dopo vaccinazione con BCG; in particolare si pensa che le endotossine del vaccino antipertosse a cellule intere agiscano come adiuvanti durante la risposta immune primaria ad altri vaccini, probabilmente aumentando specifici linfociti T-helper. Non è chiaro se il lieve aumento di efficacia di BCG negli anni e l'effetto protettivo maggiore del ceppo Pasteur (genealogicamente più giovane) siano dovuti al rafforzamento del vaccino nei confronti di ALRI o a modifiche di confondenti nel corso del tempo. I bambini esposti al fumo emanato dalla combustione di

legna presentavano più frequentemente ALRI se erano vaccinati con BCG. Le ragioni non sono conosciute, tuttavia il fumo può ridurre la funzionalità polmonare e le difese macrofagiche alveolari necessarie a prevenire le infezioni respiratorie; non è noto se questi cambiamenti cross-reagiscano con la risposta immune protettiva dopo BCG. Anche l'esposizione a fonti zoonotiche di micobatteri (capre e pecore) riduce l'effetto protettivo di BCG, mentre il possesso di cavalli (animali più resistenti a micobatteri) lo aumenta, così come la clorazione dell'acqua, probabilmente per la rimozione di micobatteri residui. Queste osservazioni supportano l'ipotesi di interferenza dei micobatteri ambientali con l'immunità adattativa conferita da BCG. Sono necessari ulteriori studi per capire i meccanismi biologici alla base dell'associazione BCG-ALRI, inclusi un esame più dettagliato dell'effetto su specifiche forme di ALRI e un'analisi del contributo dato dalla riduzione del rischio di tubercolosi.

I bambini vaccinati con BCG avevano un rischio significativamente inferiore di infezioni acute delle basse vie respiratorie. La protezione veniva amplificata se i bambini erano successivamente o contemporaneamente vaccinati contro difterite-tetano-pertosse, indipendentemente dal numero di dosi ricevute. Restano da chiarire i meccanismi biologici sottostanti all'effetto osservato.

**Parole chiave:** infezioni respiratorie; vaccinazioni; BCG; DTP.

**Riferimento bibliografico:**

Hollm-Delgado MG, Stuart EA, Black RE. Acute Lower Respiratory Infection Among Bacille.

**Confronto tra paracetamolo e ibuprofene nei neonati prematuri con dotto arterioso pervio: uno studio clinico controllato randomizzato**

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

Il dotto arterioso pervio – *patent ductus arteriosus* (PDA), rappresenta una condizione comune nei neonati pretermine, con un'incidenza superiore al 30% nei neonati con basso peso alla nascita. La persistenza del dotto pervio, può portare a gravi conseguenze cliniche ed è pertanto necessario intervenire per favorire la chiusura del dotto. Il trattamento di prima scelta per PDA è quello farmacologico, primariamente con indometacina e ibuprofene. Studi recenti hanno dimostrato che paracetamolo, può essere utilizzato per la chiusura di PDA con buoni risultati e relativamente pochi eventi avversi.

Gli autori hanno condotto questo studio per valutare se paracetamolo può essere utilizzato come farmaco di prima linea per PDA nei neonati pretermine e confrontare i livelli di efficacia e sicurezza rispetto a quelli di ibuprofene.

Lo studio, randomizzato, non in cieco, controllato a gruppi paralleli, di non-inferiorità, è iscritto nel *Chinese Clinical Trial Register*. I criteri di inclusione dello studio sono stati: età gestazionale  $\leq 34$  settimane, età postnatale  $\leq 14$  giorni, diagnosi ecocardiografica di PDA emodinamicamente significativo; mentre i criteri di esclusione erano patologia cardiaca congenita che aveva richiesto PDA per mantenere il flusso sanguigno, infezione grave, recente emorragia intraventricolare (IVH) grado 3-4 (entro le precedenti 24 ore), emissione di urina  $< 1\text{ml/kg/h}$  durante le 8 h precedenti, creatinina  $> 88.4 \mu\text{mol/L}$ , conta piastrinica  $< 50 \cdot 10^9/\text{L}$ , iperbilirubinemia che ha richiesto trasfusione, enterocolite necrotizzante attiva (NEC) e/o perforazione intestinale, disfunzione epatica. Il sanguinamento intestinale è stato diagnosticato tramite ematuria, sangue nell'aspirato endotracheale, gastrico o nelle feci, oppure dai siti di iniezione. La retinopatia è stata classificata sulla base dell'*International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*. La NEC è stata definita in base a *Bell staging criteria of NEC*. La displasia broncopolmonare (BPD) è definita dai criteri NICHD (*the United States National Institute of Child Health and Human Development*) 2001. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere paracetamolo e ibuprofene per via orale (in rapporto 1:1), utilizzando schede in buste chiuse sigillate. I neonati hanno ricevuto paracetamolo per via orale alla dose di 15 mg/kg ogni 6 ore per 3 giorni o ibuprofene per via orale alla dose iniziale

di 10 mg/kg, seguita da 5 mg/kg dopo 24 e 48 ore. Per le dosi di ibuprofene, i neonati del gruppo ibuprofene, ricevevano lo stesso volume di destrosio al 5% in acqua (D5W) come quello somministrato nel gruppo paracetamolo. In base alla valutazione ecocardiografica, veniva deciso se il neonato necessitava di un secondo ciclo di trattamento. Se dopo due cicli, veniva osservato solo un minore shunt duttale, senza la necessità di supporto respiratorio, non veniva effettuato nessun ulteriore trattamento. La sicurezza del farmaco è stata valutata quotidianamente durante la terapia, inclusi l'emissione di urine nelle 24 ore, la tendenza al sanguinamento, il grado di emorragia intraventricolare, i livelli di creatinina e bilirubina. L'esame oculare è stato effettuato 4 settimane dopo la nascita. L'insorgenza di una delle seguenti condizioni, implicava la sospensione del trattamento: insufficienza renale, NEC, IVH grado 3-4, emorragia gastrointestinale. Le principali misure di esito sono state le incidenze di chiusura duttale per entrambi i farmaci dopo il trattamento. Gli esiti secondari sono stati la sicurezza di entrambi i farmaci, inclusi gli eventi avversi precoci, insorti entro 1 settimana dalla somministrazione del farmaco, come oliguria, IVH, tendenza al sanguinamento, NEC, iperbilirubinemia, decesso ed eventi avversi tardivi, come per esempio BPD, leucomalacia periventricolare (PVL), NEC, retinopatia del prematuro (ROP), sepsi, decesso.

Nel primo ospedale Universitario di Jilin (Cina), tra maggio 2012 e marzo 2013, sono stati trattati 1279 neonati pretermine, inclusi 913 neonati (71,3%) con età gestazionale  $\leq$  34 settimane. Dei 249 neonati (81,1%) valutati per l'arruolamento, 89 sono stati esclusi. Nessuna differenza significativa, è stata osservata nelle caratteristiche basali tra i due gruppi di trattamento ( $p=0,693$ ). La chiusura del dotto è stata osservata in 65 neonati (81,2%) trattati con paracetamolo in confronto a 63 (78,8%) con ibuprofene. L'efficacia del trattamento con paracetamolo è risultata non inferiore a quella di ibuprofene (95% CI -0,080-0,128). L'incidenza di iperbilirubinemia o sanguinamento gastrointestinale nel gruppo paracetamolo è risultata significativamente più bassa rispetto a quella del gruppo ibuprofene ( $p<0,05$ ). Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi negli eventi avversi, inclusi BPD, PVL, NEC, sepsi, ROP e decesso. Questo studio ha fornito alcune importanti implicazioni per il trattamento clinico di PDA: 1- paracetamolo potrebbe diventare una scelta terapeutica per il trattamento di PDA nei neonati pretermine; 2- la media dei giorni necessari alla chiusura del dotto era minore (seppure di poche ore) nel gruppo paracetamolo rispetto a quello ibuprofene ( $3,22\pm 0,14$  giorni vs  $3,71\pm 0,16$  giorni;  $p=0,020$ ), indicando che paracetamolo agisce più rapidamente in confronto ad ibuprofene.

Questo studio ha rilevato che paracetamolo può essere utilizzato come farmaco di prima linea per PDA nei neonati pretermine, con buona efficacia e basso rischio di sanguinamento gastrointestinale o iperbilirubinemia in confronto al trattamento con ibuprofene.

**Parole chiave:** paracetamolo vs ibuprofene, PDA, RCT.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

#### Riferimenti bibliografici

Dang D et al. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. Plos One 2013;8 Issue 11.

### Associazione tra l'uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei e il rischio di tumore cerebrale: una meta-analisi

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

I tumori cerebrali e del sistema nervoso centrale sono la seconda causa di morte per patologie neurologiche. L'eziologia del tumore cerebrale primario è largamente sconosciuta, e nonostante gli ampi studi, ci sono pochi fattori di rischio ben stabiliti legati al loro sviluppo. È stato stabilito che la cicloossigenasi-2 (COX-2), gioca un ruolo fondamentale nella risposta infiammatoria ed è correlata alla crescita tumorale attraverso il suo effetto sull'apoptosi, sulla migrazione cellulare, sull'aggregazione piastrinica e sull'angiogenesi. Studi in vitro e in vivo hanno mostrato che gli antinfiammatori non steroidei (FANS) inibiscono la crescita cellulare nel

glioma attraverso meccanismi COX-2 dipendenti ed indipendenti e potrebbero rappresentare degli importanti agenti di chemioprevenzione. Tuttavia, studi epidemiologici e clinici sull'associazione tra l'uso di FANS (sia aspirina sia FANS diversi dall'aspirina) e il rischio di tumore cerebrale sono stati inconsistenti e controversi.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'associazione tra l'uso di FANS e il rischio di tumore cerebrale in base ai dati pubblicati in letteratura. Verrà anche valutato se l'associazione varia in relazione alla tipologia di FANS (aspirina o FANS diversi dall'aspirina), al disegno dello studio, al genere, alla frequenza d'uso e alla dose di aspirina.

Questa meta-analisi è stata eseguita seguendo le linee guida del PRISMA (*Preferred Reporting Item for Systematic reviews and Meta-Analyses*)\*. Nel settembre 2013 due autori hanno eseguito in maniera indipendente una ricerca sistematica della letteratura utilizzando Pubmed, Embase, Web of Science e Cochrane Library database. Gli autori hanno recuperato e valutato articoli potenzialmente rilevanti che riportassero informazioni sull'associazione tra l'uso di FANS e l'incidenza di tumore cerebrale. Sono stati inclusi nell'analisi gli studi che presentavano i seguenti criteri di inclusione: 1) studi di coorte, studi caso-controllo, studi randomizzati controllati (RCT) in cui sia stata valutata l'esposizione ai FANS e l'incidenza di tumori cerebrali; 2) studi che fornivano una stima del rischio relativo (RR) (risk ratio, rate ratio, hazard ratio o odds ratios) con i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (95% CI), o dati sufficienti per determinarli; 3) quando sono stati pubblicati più reports sulla stessa popolazione, sono stati inclusi nella meta-analisi solo quelli con il numero maggiore di informazioni. Dall'analisi di tutti gli studi inclusi sono state raccolte le seguenti informazioni: nome dell'autore, anno di pubblicazione, paese, disegno dello studio, numero di soggetti, tipologia di FANS, definizione di esposizione, periodo di arruolamento, sottotipi di tumore, caratteristiche dei partecipanti, covariate aggiustate per l'analisi, stime del rischio aggiustate e i corrispondenti CI al 95% per i singoli farmaci e tumori. La qualità metodologica è stata valutata utilizzando il *Cochrane Risk of Bias per gli RCT*\*\* . Per gli studi non randomizzati è stata utilizzata la scala Newcastle-Ottawa, che ha permesso di suddividere gli studi osservazionali in 3 categorie: selezione (4 domande, 1 stella ciascuna), comparabilità (1 domanda, fino a 2 stelle), e esposizione/outcome di interesse (3 domande, 1 stella ciascuna). Sono stati identificati un totale di 2091 articoli durante la ricerca iniziale. Dopo aver escluso eventuali duplicati e rivisto titoli ed abstract, sono risultati ammissibili nella meta-analisi 2071 articoli. Dei rimanenti 20 articoli sono stati recuperati i testi per intero e 10 presentavano i criteri di inclusione. Tra gli studi inseriti nella meta-analisi ci sono stati 6 studi caso-controllo, 3 studi di coorte, e solo un RCT che valutava l'associazione tra l'uso di FANS e il rischio di tumori cerebrali (glioma, glioblastoma, o meningioma); c'è stato solo 1 studio condotto per meningioma. Le date di pubblicazione degli studi inclusi nella meta-analisi erano comprese tra il 2003 e il 2013. La maggior parte degli studi sono stati condotti in USA e 3 in UK e in Danimarca. Tutti gli studi sono stati aggiustati per età e sesso, e alcuni studi controllati sono stati aggiustati per variabili aggiuntive tra cui la razza, l'uso di alcool e l'abitudine al fumo, che potevano essere potenziali fattori di confondimento. Dei 10 studi inclusi, 3 hanno fornito stime separate sugli effetti dell'uso dell'aspirina e dei FANS diversi dall'aspirina. Per evitare di conteggiare più volte i soggetti esposti ad entrambi i tipi di FANS, è stato incluso nell'analisi solo l'uso di aspirina per questi 3 studi. L'esposizione ai FANS e il rischio di tumore cerebrale sono stati valutati su un totale di 618788 soggetti e 10555 casi. La meta-analisi di tutti i 10 studi non ha mostrato differenze statisticamente significative sull'associazione tra l'uso di FANS e il rischio di tumore cerebrale (RR=0,99, 95% CI=0,86, 1,14). In questa occasione, il *Cochran's Q-test*<sup>#</sup> ha mostrato un valore di  $p < 0,001$  e la corrispondente quantità  $I^2$ <sup>##</sup> era 77,6%, indicando entrambi una eterogeneità statisticamente significativa tra gli studi. Al contrario, i valori di P ai *Begg's ed Egger's test*<sup>\$</sup> erano  $P=0,213$  e  $P=0,333$ , rispettivamente, suggerendo una bassa probabilità di bias di pubblicazione. Quando il *Galbraith plot*<sup>\$S</sup> è stato analizzato, 5 sono stati identificati come i principali responsabili dell'eterogeneità. Escludendo questi studi dall'analisi, sono stati ottenuti RR e significatività simili (RR=1,01, 95% CI=0,92, 1,11), con una bassa eterogeneità ( $I^2=32,5\%$ ;  $p=0,192$ ). Dopo la stratificazione dei dati in sottogruppi in relazione al disegno dello studio, al sesso, a specifici sottotipi di tumori, non è stata trovata un'associazione tra l'uso di FANS e tumori cerebrali in studi caso-controllo (RR 0,87, 95% CI=0,75, 1,02), in RCT (RR=1,21, 95% CI=0,60, 2,45), per i maschi (RR=0,98, 95% CI=0,70, 1,37), per le femmine

(RR=0,90, 95% CI=0,52, 1,56), per glioma (RR=0,93, 95 % CI=0,81, 1,07), per meningioma (RR=1,07, 95% CI=0,87, 1,32), e per glioblastoma (RR=0,74, 95% CI=0,40, 1,37). Tuttavia, un lieve aumento del rischio di tumori cerebrali assumendo FANS è stato osservato in studi di coorte (RR=1,32, 95% CI=1,06, 1,64). Quattro studi caso-controllo, 2 studi di coorte, e 1 RCT, comprendenti 8704 casi incidenti di tumori cerebrali, hanno valutato l'esposizione all'aspirina e il rischio di tumore cerebrale. Nel complesso, l'uso di aspirina sembrava non essere significativamente associato al rischio di tumore cerebrale rispetto a nessun uso di aspirina (RR=1,01, 95% CI=0,84, 1,21;  $I^2=78,8\%$ ,  $P<0,001$ ). I valori di P per i Begg's ed Egger's test erano  $P=0,386$  e  $P=0,644$ , rispettivamente, suggerendo una bassa probabilità di bias di pubblicazione. L'associazione non è stata statisticamente significativa né tra gli studi caso-controllo (RR=0,89, 95% CI=0,74, 1,07), né tra gli studi di coorte (RR=1,41, 95% CI=0,97, 2,05). Ci sono stati tre studi per l'analisi di basse dosi di aspirina, dove la definizione di bassa dose era di 75 mg/die,  $\leq 75$  mg/die, e  $\leq 100$  mg/die, e solo 1 studio per l'analisi di alte dosi di aspirina ( $\geq 75$  mg/die). Non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa tra le stime RR calcolate per regolare, basse dosi e alte dosi di aspirina, non fornendo nessuna evidenza di una relazione dose-dipendente tra l'uso di aspirina e il rischio di tumori cerebrali. Solo 2 studi caso-controllo e uno studio di coorte, che comprendevano 7787 casi incidenti di tumori cerebrali, hanno valutato l'esposizione ai FANS diversi dall'aspirina e il rischio di tumore cerebrale e l'associazione non era statisticamente significativa sulla base del modello degli effetti casuali (RR=1,09, 95% CI=0,99, 1,18), con evidenza di una bassa eterogeneità ( $I^2=46,1\%$ ,  $P=0,156$ ). Pertanto, sono stati utilizzati i Begg's ed Egger's test e i risultati nuovamente non hanno suggerito alcuna evidenza di bias di pubblicazione ( $P=1,00$  per Begg's test e  $P=0,410$  per Egger's test). I risultati di questa meta-analisi devono essere interpretati con cautela alla luce dei punti di forza e dei limiti degli studi inclusi. Un punto di forza è che, con la dimensione del campione così ampia è stato aumentato il potere statistico, per fornire stime più precise e affidabili. In secondo luogo, tutti gli studi inclusi sono stati di qualità medio-alta, che hanno fornito fonti affidabili di evidenze. Inoltre, quest'analisi ha consentito la valutazione della correlazione dell'uso di FANS separatamente per i principali sottotipi di tumore cerebrale e per genere. Tuttavia, devono essere anche considerati diversi limiti di questo studio. In primo luogo, i due terzi degli studi sono stati studi osservazionali che possono essere stati influenzati da vari bias che, almeno in parte, possono spiegare il basso RR osservato negli studi caso-controllo e di coorte. In secondo luogo, gli studi non sono stati aggiustati per gli stessi fattori di confondimento. In terzo luogo, i bias di pubblicazione potrebbero essere comunque presenti, in quanto non sono stati inclusi dati non pubblicati. In quarto luogo, i limitati dati disponibili hanno limitato l'analisi di durata e della dose-rischio.

In conclusione, i risultati di questa meta-analisi mostrano che sembra esserci un'associazione tra l'uso di FANS e il rischio di tumore cerebrale. Considerando la presenza di eterogeneità nell'analisi, sono necessari ulteriori studi epidemiologici per valutare il rapporto tra l'uso di FANS e il rischio di tumore cerebrale.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** FANS, tumore cerebrale, meta-analisi.

#### Riferimenti bibliografici:

Liu Y et al. Association between non-steroidal anti-inflammatory drug use and brain tumour risk: a meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2013 Dec 17. doi: 10.1111/bcp.12311 [Epub ahead of print].

\*PRISMA (Preferred Reporting Item for Systematic reviews and Meta-Analyses): costituisce uno strumento utile a verificare la trasparenza e la completezza del reporting delle revisioni sistematiche e meta-analisi. Consiste di una checklist di 27 items, un diagramma di flusso (4 fasi: Identificazione, Screening, Eleggibilità, Inclusione) e un manuale di utilizzo. Questo strumento può essere utilizzato per l'analisi critica di revisioni sistematiche già pubblicate.

\*\*Cochrane Risk of Bias per gli RCT: modello ad effetti casuali che consente di calcolare il RR di presentare un dato evento tra i gruppi in studio, in considerazione dell'eterogeneità presente nei diversi studi.

# Cochran's Q-test: test non parametrico sviluppato per l'analisi di valori normali. L'ipotesi che si vuole testare è se nel dataset costituito da  $k$  ( $k \geq 2$ ) campioni dipendenti, esistono almeno 2 campioni che provengono da popolazioni differenti.

##  $I^2$ : test  $I^2$  di Higgins, valuta la consistenza dei dati attraverso una misurazione della dimensione dell'eterogeneità degli studi, espressa come percentuale della variabilità totale dell'effetto calcolato nella meta-analisi.

§ Begg's ed Egger's test: Begg's funnel plot or Egger's plot sono metodi statistici di valutazione di potenziali bias nel contesto di studi di meta-analisi o review sistematiche.

§ Galbraith plot, noto anche come galbraith's radial plot o solo radial plot, è un metodo statistico di visualizzazione di diverse stime della stessa quantità che presentano errori standard differenti. Viene utilizzato per esaminare l'eterogeneità nelle meta-analisi.

### **Effetto della vitamina E e della memantina sul declino funzionale nella malattia di Alzheimer: uno studio clinico randomizzato**

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'alfa tocoferolo (vitamina E), vitamina liposolubile con attività antiossidante, e la memantina, un antagonista del recettore NMDA, sono risultati trattamenti efficaci in pazienti con malattia di Alzheimer (*Alzheimer disease* – AD) di grado moderato-grave; tuttavia, tali evidenze sono state evidenziate attraverso studi clinici di durata non superiore a 6 mesi ed, inoltre, non vi sono dati sufficienti a conferma dell'efficacia di entrambi i trattamenti quando, però, utilizzati in soggetti con AD di grado lieve-moderato.

Al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza della vitamina E e della memantina (Namenda) sul rallentamento del declino funzionale mentale dell'AD da lieve a moderata, in pazienti trattati con inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE-I), il Dipartimento "Veterans Affairs (VA) Cooperative Studies Program (CPS)" ha disegnato lo studio clinico randomizzato The Trial of Vitamin E and Memantine in Alzheimer's Disease (TEAM-AD), in doppio cieco, controllato con placebo a gruppi paralleli.

Lo studio in questione ha valutato l'efficacia della vitamina E 2000 UI/die e della memantina 20 mg/die nel ritardare la progressione del declino funzionale in pazienti già in trattamento con AChE-I. Il trattamento è durato dai 6 mesi ai 4 anni. Lo studio è stato approvato dai comitati etici di ogni struttura partecipante nonché da una commissione indipendente preposta al monitoraggio della conduzione, l'efficacia e la sicurezza dello studio.

Da agosto 2007 a marzo 2012 sono stati selezionati, da 14 centri del *Veterans Affairs*, tutti i pazienti, in trattamento con AChE-I, affetti da AD lieve o moderata, con un valore del *Mini Mental State Examination*\* (MMSE) compreso tra 12 e 24.

I pazienti selezionati sono stati randomizzati in 4 gruppi di trattamento: vitamina E; memantina; vitamina E + memantina; placebo. La vitamina E (o il *matching* placebo), nella forma di alfa-tocoferolo acetato (ovvero vitamina E sintetica) in capsule di gelatina rigida, è stata somministrata al dosaggio di 1000 UI due volte al giorno. La memantina (o il *matching* placebo) è stata somministrata al dosaggio di 10 mg due volte al giorno; il dosaggio è stato ridotto a 5 mg due volte al giorno nel caso in cui i valori della *clearance* di creatinina, all'inizio dello studio o al *follow-up*, fossero risultati < 30 mL/min.

L'esito primario dello studio è stato la valutazione del punteggio della scala *Alzheimer's Disease Cooperative Study/ Activities of Daily Living (ADCS-ADL) Inventory*, utilizzata per misurare le abilità funzionali nelle normali attività quotidiane in pazienti con Alzheimer e demenza. Il punteggio di tale scala è compreso tra 0 (ridotta abilità funzionale) e 78 (elevata abilità funzionale). Sebbene non vi sia un consenso unanime circa quale sia la minima differenza clinicamente significativa nel punteggio di tale scala, alcuni clinici, pazienti e *caregiver* considererebbero la differenza di 2 punti come significativa poiché essa rappresenterebbe una differente abilità nel compiere alcune attività, quali vestirsi o provvedere all'igiene personale in maniera autonoma. Tale scala è stata utilizzata come misura dell'esito primario per diverse ragioni: risulta sensibile a livelli multipli di abilità funzionali della AD; presenta rilevanza clinica notevole, risultando più significativa della misura dell'attività cognitiva; con tale scala, inoltre, è più semplice per il *caregiver* valutare, nel paziente con AD, l'impossibilità di svolgere le attività quotidiane, piuttosto che la perdita di attività cognitiva; il risultato in forma di punteggio, ottenuto rispondendo a specifiche domande, è attendibile; infine, il questionario può essere somministrato al *caregiver* anche telefonicamente. L'esito secondario dello studio è

stato la valutazione delle seguenti scale: MMSE; *Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive Subscale* (ADAS-cog)\*\*; *Neuropsychiatric Inventory* a 12 item\*\*\*; *Caregiver Activity Survey* (CAS)\*\*\*\*; *Dependence Scale*\*\*\*\*\*.

Lo studio, inoltre, ha valutato la tollerabilità degli interventi mediante il monitoraggio di eventi avversi gravi e non; questi ultimi sono stati classificati in accordo al dizionario terminologico medico *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). In corrispondenza di ciascuna visita di controllo, è stato chiesto ai pazienti e/o ai *caregiver* di riportare eventuali reazioni avverse, in particolar modo eventuali cadute, sincope e insufficienza cardiaca congestizia, risultate associate al trattamento con elevati dosaggi di vitamina E da studi clinici precedenti. Alle visite annuali sono stati effettuati gli esami fisici e i dosaggi plasmatici di vitamina E e memantina; sono state, altresì, valutate le terapie farmacologiche concomitanti. Concentrazioni plasmatiche di vitamina E  $\geq 1,3$  volte rispetto al basale e di memantina  $\geq 6$   $\mu\text{g/dL}$  sono stati considerati quali valori indicativi di aderenza al trattamento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visite semestrali per un periodo compreso tra 6 mesi e 4 anni.

All'inizio dello studio è stata selezionata una popolazione di 840 soggetti per poter identificare, con una potenza del 90%, una differenza media di 4 punti sulla scala *ADCS-ADL Inventory* tra ciascun farmaco somministrato da solo vs placebo con un follow-up medio di 2,5 anni, assumendo una probabilità di errore di primo tipo di 0,0083 al controllo per 6 confronti di trattamento e corretto per perdite al *follow-up* a 6 mesi del 2,5%. Nel gennaio 2011, prima che fosse terminata la fase di arruolamento, la rivalutazione del campione è stata condotta per protocollo, basandosi sulle variazioni dei parametri e non sull'effetto del trattamento che includeva la varianza totale dell'esito primario (12,1), la correlazione tra le misure ripetute (0,57), l'incidenza di perdita al *follow-up* (7,8% per 6 mesi), l'inclinazione, ipotizzata dal protocollo originale, dell'effetto del trattamento di 0,8 unità a 6 mesi. Pertanto, sulla base di tali dati, la commissione di monitoraggio ha poi raccomandato l'estensione dei tempi di arruolamento da 3 a 4,5 anni e l'aumento del *follow-up* medio da 2,5 a 3 anni, al fine di mantenere la potenza al 90%. Un modello longitudinale ad effetti misti è stato utilizzato per valutare gli effetti del trattamento sull'esito primario, corretto per i centri partecipanti e per il valore basale della scala *ADCS-ADL Inventory*. I risultati sono stati presentati in funzione della differenza media *least squares* (LS) con errori standard e un Intervallo di Confidenza (IC) al 95%. Il ritardo del declino funzionale, per tutto il periodo di *follow-up*, è stato valutato misurando il tempo necessario per raggiungere, da parte del gruppo dei pazienti trattati, lo stesso livello di declino funzionale del gruppo trattato con placebo, basandosi sull'incidenza annuale dello stesso. Lo stesso approccio analitico è stato utilizzato per la valutazione degli esiti secondari, fatta eccezione per la *Dependence Scale*. Quest'ultima è stata analizzata attraverso un modello *time-to-event* assumendo una distribuzione di *Weibull*, data l'impossibilità di ottenere risultati prima che fosse trascorso un discreto periodo di tempo (ogni 6 mesi).

Dall'agosto 2007 al marzo 2012, sono stati selezionati 706 possibili partecipanti; di questi, 668 hanno fornito il consenso e sono stati formalmente selezionati e 613 sono stati poi randomizzati; nello specifico, 152 (24,8%) hanno ricevuto vitamina E, 155 (25,3%) memantina, 154 (25,1%) vitamina E + memantina, 152 (24,8%) placebo. I pazienti con valori della MMSE non inclusi nel *range* considerato, 12-26 punti, sono stati esclusi dallo studio. Il *follow-up*, concluso nel settembre 2012, è stato effettuato in media a 2,27 anni (2,35 anni per vitamina E, 2,23 per memantina, 2,31 per vitamina E + memantina e 2,18 per placebo). Il 42% dei pazienti (n= 256) non ha completato lo studio; le cause più frequenti sono state il decesso del paziente (n= 128; 50%), ritiro del consenso (n= 70; 30%) e comparsa di eventi avversi (n= 3; 1%). I pazienti arruolati avevano un'età media di 78,8 anni, il 97% era di sesso maschile; l'86% era di etnia caucasica, 13% afroamericana e 11% ispanica. All'inizio dello studio il punteggio medio del *Charlson Risk Index*\*\*\*\*\* è risultato di 2,5 (SD: 1,7) e la maggior parte dei partecipanti (54%) ha presentato 2 o più domini di comorbidità alla scala *Comorbidity Disease Index*. Il 99,8% dei partecipanti (n = 612) assumeva un AChE-I, solitamente donepezil (65%) o galantamina (32%). I valori medi basali delle scale *ADCS-ADL Inventory* e MMSE sono stati, rispettivamente, 56,8% (SD: 14,2) e 21,0% (SD: 3,6). La frequenza dell'allele  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ed  $\epsilon 4$  dell'apolipoproteina E (APOE) per l'intero gruppo è stata, rispettivamente, di 0,04, 0,66 e 0,30, con il 50% dei pazienti con almeno una copia dell'allele  $\epsilon 4$ . Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi nella frequenza, genotipo e numero dell'allele  $\epsilon 4$ . I dati raccolti al *follow-up* hanno mostrato che i pazienti in trattamento

con vitamina E presentavano un declino clinico significativamente più lento rispetto ai pazienti in trattamento con placebo; nello specifico, il valore LS del declino medio per pazienti trattati con vitamina E è stato di 3,15 unità inferiore a quello del gruppo trattato con placebo (IC95%: 0,92-5,39;  $P = 0,03$ ). L'incidenza annuale di declino nell'ADL è risultata ridotta del 19% con vitamina E (-6,08) rispetto al placebo (-7,47). Anche l'effetto medio del trattamento ha confermato un più significativo ritardo di 6,2 mesi nella progressione della patologia nel gruppo trattato con vitamina E (IC95%: 5,4-7,4) rispetto al gruppo placebo. Il ritardo nella progressione della patologia, verificato nel corso dei 4 anni di studio, è risultato pari a 10,6, 8,7, 9,3 e 1,8 mesi, rispettivamente, ai controlli effettuati a 1, 2, 3 e 4 anni. Il declino medio LS nel gruppo trattato con placebo è risultato superiore a quello dei gruppi memantina e vitamina E/memantina, sebbene tali differenze non siano risultate significative. È stata, inoltre, riscontrata una significativa interazione negativa tra vitamina E e memantina sull'esito primario ( $P = 0,03$ ). Nei pazienti con patologia più grave è stata riscontrata un tasso di declino funzionale maggiore e un effetto del trattamento superiore, anche se l'interazione tra test di trattamento e livello di gravità non è risultata significativa ( $P = 0,38$ ), così come l'interazione tra test di trattamento e centro partecipante ( $P = 0,35$ ).

Relativamente all'aderenza ai trattamenti, la percentuale media di giorni di trattamento con vitamina E è stata del 65% nel gruppo che assumeva solo vitamina E e del 68% nel gruppo vitamina E/memantina; la percentuale media di giorni di trattamento con memantina è stata, invece, del 68% per il gruppo in trattamento con la sola memantina e del 66% per la terapia combinata. L'82% (N= 152) del gruppo trattato solo con vitamina E, il 74% (N= 154) del gruppo vitamina E/memantina e il 7% (N=152) del gruppo placebo hanno presentato un aumento delle concentrazioni sieriche di vitamina E con incrementi medi rispettivamente di 1,6 mg/dL (SD: 1,4), 1,5 mg/dL (SD: 1,7) e 0,0 mg/dL (SD: 0,2). Non sono state riscontrate differenze significative nella valutazione degli esiti secondari, ad eccezione fatta per il confronto vitamina E vs memantina e valore del CAS ( $P = 0,03$ ); difatti, tale valore, espresso come differenza media LS, è risultato ridotto di 2,17 ore (IC95%: 0,63-3,71) nel gruppo che assumeva vitamina E rispetto al gruppo che assumeva memantina. Le differenze di trattamento tra vitamina E e placebo, evidenziabili dai valori di ADS-cog e CAS, hanno confermato la superiorità del farmaco. Non sono state riscontrate differenze significative tra i trattamenti nell'ambito della tollerabilità; le reazioni avverse più comuni sono state: insufficienza cardiaca, cadute, sincope ed eventi emorragici. Gli eventi avversi gravi, comparsi in circa il 5% dei pazienti con un'incidenza superiore rispetto al gruppo trattato con placebo, sono stati: cadute ( $P = 0,89$ ), emorragie ( $P = 0,78$ ), polmonite ( $P = 0,12$ ), infezioni del tratto urinario ( $P = 0,66$ ) e altre infezioni ( $P = 0,01$ ). L'incidenza di comparsa di infezioni è risultata più alta nel gruppo trattato con memantina (31 eventi in 23 pazienti) e nel gruppo trattato con la combinazione di farmaci (44 eventi in 31 pazienti) rispetto al placebo (13 eventi in 11 pazienti). Il confronto tra vitamina E e placebo non ha, invece, mostrato differenze significative. L'incidenza di mortalità annuale è stata del 7,3% per vitamina E, 11,3% per memantina, 9,0% per l'associazione vitamina E/memantina e 9,4% per placebo. L'hazard ratio per vitamina E, memantina e la terapia combinata vs placebo è stato, rispettivamente, di 0,87 (IC95%: 0,67-1,13), 1,06 (IC95%: 0,91-1,24), 0,94 (IC95%: 0,57-1,54). L'hazard ratio per la mortalità è stato pari a 0,78 (IC95%: 0,55-1,10), per il principale effetto della terapia con vitamina E vs le terapie senza vitamina E, e pari a 1,21 (IC95%: 0,86-1,72), per la terapia con memantina vs terapie senza memantina.

I risultati dello studio hanno confermato la superiorità della terapia con vitamina E (2000 UI/die) vs placebo sul ritardo annuo, del 19%, nella progressione clinica del declino funzionale mentale dell'AD da lieve a moderata in pazienti trattati con inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE-I). Tale evidenza non è stata, invece, confermata per il trattamento con la sola memantina o l'associazione vitamina E/memantina. I risultati dello studio, inoltre, hanno rilevato una riduzione del carico assistenziale del caregiver (-2,17 ore) nel gruppo trattato con vitamina E.

La memantina da sola e l'associazione vitamina E/memantina non sono risultati trattamenti efficaci rispetto alla vitamina E somministrata come unico trattamento; tale risultato potrebbe essere spiegato da un'interazione della memantina sugli effetti antiossidanti della vitamina E.

Sebbene dallo studio non siano emersi problemi di tollerabilità correlati ai farmaci, dalla popolazione di pazienti selezionata non è stato possibile identificare eventi avversi rari ma potenzialmente significativi. Difatti, una differenza significativa tra i gruppi di trattamento è stata riscontrata solo per la comparsa di infezioni. Tra i limiti dello studio figurano, inoltre: il diniego del consenso da parte del 30% dei pazienti (fenomeno probabilmente da attribuire alla lunga durata della terapia), nonché la bassa percentuale di donne incluse (3%).

**Parole chiave:** malattia di Alzheimer, vitamina E, memantina, studio clinico randomizzato.

**Conflitto di interesse:** Dr. Sano è stato retribuito per il lavoro di consulenza svolto per Takeda, Medpace, Sanofi-Aventis, Trans-Tech Pharma, Eisai Pharmaceutical, Eli Lilly, Neurocog, Targacept e Vital Images, ha ricevuto fondi dall'Alzheimer Association, University of New England, Medical College of South Carolina, International Psychogeriatric Association. Dr. Asthana ha ricevuto fondi da Pfizer, Elan, Merck, Eli Lilly, Lilly, Eisai e Wyeth. Dr. Mintzer ha ricevuto fondi dal National Institute on Aging, Takeda Global Research and Development Center, Pfizer, Genentech, Merck, Accera, Elan Pharma International, Avanir Pharmaceuticals, Hoffmann LaRoche, Eli Lilly, Novartis, Baxter Healthcare, Wyeth e Janssen AI Research and Development. Dr. Chopra ha ricevuto la borsa "Boston University Alzheimer's Disease Core Center Pilot Grant".

**Riferimento bibliografico:** Maurice W. Dysken et al. Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease. JAMA. 2014; 311: 33-44.

**Note:** \*MMSE è un test ampiamente utilizzato nella pratica clinica della valutazione delle funzioni cognitive dei soggetti anziani. E' composto da 30 item, in parte verbali, in parte di performance, che esplorano orientamento spaziotemporale, memoria a breve termine, attenzione, calcolo mentale, linguaggio (nelle componenti di comprensione, ripetizione, denominazione, lettura e scrittura), prassia costruttiva.

\*\* L'ADAS-Cog è uno strumento utile per la caratterizzazione dei sintomi cognitivi nell'AD. Preceduta da una breve conversazione con il paziente su argomenti neutrali come il tempo, la colazione del paziente, ecc., consiste di 12 test atti a valutare la memoria a breve e medio termine; l'orientamento temporo-spaziale; il linguaggio; la prassia; l'attenzione e la concentrazione.

\*\*\*Neuropsychiatric Inventory è una valutazione della gravità e della frequenza di problemi psicologici e comportamentali in pazienti con demenza.

\*\*\*\* Caregiver Activity Survey (CAS) è una valutazione della quantità di tempo necessaria al caregiver per l'assistenza al paziente con Alzheimer nelle 6 maggiori aree delle attività quotidiane.

\*\*\*\*\* Dependence Scale è una scala a 13 punti che valuta il livello di dipendenza funzionale del paziente con Alzheimer.

\*\*\*\*\*Il Charlson Co-morbidity Index (CCI) è uno dei modelli di valutazione delle co-morbidity più utilizzato; il punteggio della scala si basa sullo studio di varie patologie concomitanti presenti nel paziente, a ciascuna delle quali viene assegnato un diverso peso, dando origine a un punteggio finale composito.

---

### **Dispositivi Medici in Evidenza -**

---

#### **Il Trial randomizzato OPTIMIZE: 3 mesi vs 12 mesi di terapia antiaggregante dopo impianto di stent a rilascio di zotarolimus**

*A cura del Dott. Dario Botti*

Dopo impianto di stent a rilascio di farmaco (*drug-eluting stent*) viene raccomandata l'assunzione per almeno 12 mesi di una tienopiridina (es. clopidogrel) e acido acetilsalicilico a basse dosi. Nonostante ciò la durata ottimale della doppia antiaggregazione a seguito di una PTCA rimane sconosciuta: infatti pochi *trial* e poche analisi retrospettive hanno documentato la possibilità di una ristenoosi dello *stent* e hanno dimostrato il beneficio di una terapia farmacologica a lungo termine (maggiore di 12 mesi).

Più recentemente alcuni *trial* randomizzati di modesta entità hanno testato l'efficacia della doppia antiaggregazione (3 o 6 mesi vs 12 o 24 mesi) a seguito del posizionamento di *stent* a

rilascio di farmaco e i risultati non dimostrano benefici nei gruppi sottoposti a terapia prolungata; inoltre si sono registrati molti effetti collaterali legati a sanguinamenti prolungati e maggiori costi. Per concludere, anche se recenti *trial* di comparazione fra *stent* di prima e seconda generazione hanno dimostrato un profilo di sicurezza maggiore per questi ultimi, la durata ottimale della terapia antiaggregante rimane sconosciuta.

Nel *trial* OPTIMIZE (Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice) si è cercato di rispondere a tale quesito, indagando le implicazioni cliniche di una terapia a breve termine (3 mesi) rispetto alla terapia a lungo termine (12 mesi) a seguito di un impianto di *stent* a rilascio di zotarolimus, determinando l'eventuale non inferiorità del trattamento a breve termine.

Il *trial* OPTIMIZE è uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, che ha arruolato tra Aprile 2010 e Marzo 2012 3119 pazienti cui è stato impiantato uno *stent* Endeavor® (Medtronic Inc.) a rilascio di zotarolimus. I criteri di inclusione sono stati sintomi di angina, ischemia silente o basso rischio di Sindrome Coronarica Acuta (SCA) definita come angina instabile o infarto del miocardio recente (ma non acuto). Non sono stati arruolati pazienti con biomarcatori elevati al momento della procedura di PTCA e con almeno una lesione con stenosi maggiore del 50% collocata in un vaso di almeno 2,5 mm di diametro. I criteri di esclusione sono stati pazienti che presentavano sovraslivellamento del tratto ST con infarto del miocardio candidati a un intervento percutaneo di salvataggio; pazienti che avevano già subito un intervento con uno *stent* di prima generazione; precedenti trattamenti con altri *stent* a rilascio di farmaco e pazienti eleggibili per interventi chirurgici da effettuare nei 12 mesi successivi l'intervento di PTCA; oltre a controindicazioni, intolleranza, allergia riconosciuta a aspirina, clopidogrel o entrambe le molecole.

L'aspirina (100-200 mg/die) è stata prescritta cronicamente prima dell'intervento di PTCA, altrimenti veniva effettuata una dose di carico di 300-500 mg nelle 24 ore precedenti l'intervento, come pure la dose di carico di clopidogrel (300 mg). Il clopidogrel cronico (75 mg/die) è stato mantenuto per tutto lo schema di randomizzazione (3 o 12 mesi).

L'*endpoint* primario è composto da morte, infarto del miocardio, stroke o sanguinamento maggiore, definito da protocollo come una combinazione di 2 differenti criteri di sanguinamento, il REPLACE-2 e il GUSTO<sup>1</sup>, in diversi distretti quali intracranico, intraoculare, retroperitoneale; oltre che perdita di sangue risultante da una riduzione del valore di emoglobina maggiore di 3-4 g/dl, o necessità di trasfusione di 1 o più unità di emazie o sangue intero.

L'*endpoint* secondario includeva trombosi dello *stent*, rivascolarizzazione del vaso *target*, eventi avversi cardiaci maggiori (MACE), e qualsiasi tipo di sanguinamento che non rientrava nei criteri REPLACE-2 e GUSTO.

Lo studio è stato condotto testando la non-inferiorità del gruppo con la doppia antiaggregazione a breve termine (n=1560, 3 mesi) rispetto al gruppo a lungo termine (n=1560, 12 mesi). L'analisi primaria è basata sul principio dell'*intention-to-treat*. La popolazione candidabile allo studio aveva subito una procedura interventistica con esito favorevole, le era stato impiantato uno *stent* a rilascio di zotarolimus ed aveva ricevuto la doppia antiaggregazione come da protocollo.

Un totale di 3119 pazienti è stato assegnato al gruppo 3 mesi (1563 pazienti) e al gruppo 12 mesi (1556 pazienti); nel totale sono state trattate 4120 lesioni coronariche, il 42% dei pazienti ha ricevuto uno *stent* multiplo e la lunghezza media dello *stent* è stata di 32,7 mm per paziente. Il tasso di aderenza alla terapia antiaggregante orale a 90 giorni è stato del 99,3% per l'aspirina e il 99,5% per il clopidogrel, mentre a 360 giorni è stata del 99,7% vs 99,8%.

L'*outcome* primario a un anno dall'intervento è sopraggiunto in 93 pazienti del braccio a breve termine vs 90 pazienti nel braccio a lungo termine (6% vs 5,8%; risk difference 0.17 [95% CI, P=0.002]). Dal giorno 91 al giorno 360 il tasso di NACCE (*net adverse clinical and cerebral events*) è stato del 5,1% (71 casi) nel gruppo a breve termine e del 4,9% (70 casi) nel gruppo a lungo termine (risk difference 0.22 [95% CI; P=0.001]). Il tasso di MACE (*major adverse cardiac events*) a un anno è stato del 8,3% con la terapia a breve termine e 7,4% con la terapia a lungo termine (HR=1.12). dopo 90 giorni non si è registrata un'associazione

statisticamente significativa fra la durata della terapia antiaggregante e l'evento morte, infarto del miocardio o stroke (HR=1.19), morte cardiaca improvvisa (HR=1.00) e morte cardiaca o infarto (HR=1.13). a un anno la rivascolarizzazione della lesione target è avvenuta in 53 pazienti (3,5%) nel gruppo a breve termine e in 49 pazienti (3,2%) nel gruppo a lungo termine (HR=1.08).

La trombosi dello *stent* definita o probabile a 90 giorni dall'impianto è avvenuta in 9 pazienti (0,6%) nel gruppo a breve termine e in 11 pazienti (0,7%) nel gruppo a lungo termine (HR=0.81).

I sanguinamenti sono avvenuti, a un anno dall'intervento, in 80 pazienti, ma solo 23 casi sono stati classificati come sanguinamenti maggiori. Fra il giorno 91 e 360 il tasso di sanguinamenti maggiori è stato dello 0,2% nel gruppo a breve termine e dello 0,4% nel gruppo a lungo termine (HR=0.43, non c'è, quindi, associazione statisticamente significativa tra i due gruppi).

Nei pazienti con malattia coronarica stabile o con basso rischio per sindrome coronarica acuta trattati con *stent* a rilascio di zotarolimus, 3 mesi di terapia antiaggregante non si sono dimostrati inferiori a 12 mesi di terapia per quanto riguarda eventi avversi clinici e cerebrovascolari (NACCE), senza incorrere in rischi aumentati di trombosi dello *stent*.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** terapia antiaggregante orale, *stent* a rilascio di Zotarolimus, trial OPTIMIZE

#### Riferimento bibliografico

Feres F., et al, Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents. JAMA 2013 Dec 18;310(23):2510-22.

### Confronto tra *stent* e terapia farmacologica nel trattamento della stenosi aterosclerotica dell'arteria renale: lo studio Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL)

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

La stenosi dell'arteria renale è presente in circa 1-5% dei soggetti con ipertensione e spesso si presenta in associazione con patologie delle arterie periferiche o delle coronarie, e dati epidemiologici riportano che la prevalenza tra i soggetti di età superiore a 65 anni potrebbe essere anche maggiore del 7%.

La stenosi dell'arteria renale può provocare ipertensione, nefropatia ischemica e ulteriori complicanze a lungo termine, costituendo così un importante problema di sanità pubblica. Diversi studi condotti nel 1990 avevano suggerito che l'angioplastica dell'arteria renale o l'utilizzo di *stent* causavano una riduzione significativa della pressione sistolica e stabilizzazione della malattia renale cronica, portando, quindi, a un notevole incremento nell'uso di *stent* (+364% tra il 1996 e il 2000). Tuttavia l'effettivo beneficio del dispositivo sulla pressione arteriosa e sulla funzionalità renale non è ancora stato definito chiaramente.

Se l'utilizzo di *stent* fosse in grado di prevenire la progressione di malattia renale cronica e di diminuire la pressione, allora questo comporterebbe la possibilità di prevenire gravi conseguenze, cardiovascolari e renali; se però questi dispositivi non conferissero nessuno di questi benefici, allora il rischio sarebbe quello di sostenere spese considerevoli senza un effettivo vantaggio per la salute pubblica.

Lo scopo dello studio CORAL, trial controllato, multi-centrico, open-label e randomizzato, è stato quello di comparare la sola terapia farmacologica con l'associazione di terapia farmacologica e stenting dell'arteria renale in pazienti con stenosi aterosclerotica dell'arteria renale e ipertensione, malattia cronica renale o entrambe, al fine di valutare gli effetti dell'utilizzo di questo dispositivo sull'incidenza di importanti effetti collaterali cardiovascolari e renali.

L'arruolamento, condotto nel periodo 16 Maggio 2005 - 30 Gennaio 2010, prevedeva inizialmente come criteri di inclusione stenosi dell'arteria renale grave e ipertensione (pressione sistolica  $\geq 155$  mmHg) nonostante il trattamento con 2 o più antiipertensivi, poi estesi a pazienti senza ipertensione sistolica ma con malattia renale cronica (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tra i criteri di esclusione: stenosi dell'arteria renale dovuta a displasia fibromuscolare, malattia renale cronica dovuta a cause diverse della nefropatia ischemica, o associata a livelli di creatinemia  $> 4,0$  mg/dl, lunghezza del rene  $< 7$  cm, lesione non trattabile con un singolo *stent*. Sono stati così inclusi 947 pazienti: 467 trattati con terapia farmacologica (candesartan, idroclortiazide, atorvastatina-amlodipina) + *stent* e 480 con la sola terapia farmacologica. I pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto terapia antiaggregante, e una idonea terapia per il controllo della pressione, della glicemia e del quadro lipidico. La popolazione in studio presentava un'età media piuttosto omogenea per i 2 gruppi (69,3 $\pm$ 9,4 per la terapia combinata e 69,0 $\pm$ 9,0 per la sola terapia farmacologica). I gruppi di studio risultavano equiparabili ed omogenei per tutti gli altri parametri valutati. Uno dei centri coinvolti è stato escluso per aver ottenuto il consenso dei pazienti (n=16) a studio già avviato. I pazienti sono stati seguiti per una media di 43 mesi.

L'*endpoint* primario dello studio, consisteva: nella morte per cause cardiovascolari o renali maggiore, ictus, infarto del miocardio (valutato sulla base della presenza di sintomi clinici o cambiamenti dell'ECG e livelli elevati dei *marker* cardiaci); ricovero per insufficienza cardiaca congestizia (solo se il ricovero del paziente di durata  $\geq$  a 12 ore, era conseguente a documentati sintomi di insufficienza cardiaca comportanti la somministrazione di una terapia endovenosa), insufficienza renale progressiva (riduzione rispetto ai livelli basali  $\geq 30\%$  del GFR, prolungata per 60 giorni o più e non attribuibile ad altre cause) o necessità di trapianto renale.

L'*end point* secondario comprendeva le componenti individuali dell'*endpoint* primario valutate separatamente e la mortalità da tutte le cause.

All'interno del gruppo sottoposto a terapia combinata, il 94,6% dei pazienti (434/459) ha ricevuto lo *stent* mostrando una riduzione della stenosi da 68 $\pm$ 11% a 16 $\pm$ 8% (p $<$ 0,001). La più comune complicanza angiografica è risultata la dissezione dell'arteria (11 pazienti). Nessun paziente, indipendentemente dal gruppo di trattamento, ha richiesto una dialisi entro 30 giorni dalla randomizzazione, mentre nell'intervallo da 30 a 90 giorni, un solo paziente del gruppo con *stent* è stato sottoposto a dialisi (0,2%); infine, un paziente sottoposto alla sola terapia farmacologica è stato colpito da ictus mortale il giorno della randomizzazione.

Non sono state registrate differenze significative tra i 2 gruppi per quanto riguarda la valutazione degli *endpoint* primari (35,1% gruppo con terapia combinata, 35,8% gruppo con la sola terapia farmacologica; *hazard ratio* 0,94, 95% CI, da 0,76 a 1,17; P=0,58). Inoltre, non sono state osservate differenze significative nella valutazione dell'*endpoint* secondario.

Una sottoanalisi che ha valutato il possibile effetto delle caratteristiche della popolazione (sexo, razza, presenza o assenza di ischemia e di diabete) sugli *endpoint* primari non ha evidenziato interazioni con il trattamento.

Alla fine dello studio, è stato registrato un aumento dei trattamenti antiipertensivi in entrambi i gruppi, ma senza differenze significative tra il gruppo *stent* e il gruppo con terapia farmacologica da sola (da una media iniziale di 2,1 $\pm$ 1,6 a 3,3 $\pm$ 1,5 e 3,5 $\pm$ 1,4 rispettivamente; p=0,24). La pressione sistolica ha, invece, mostrato un decremento sia nei pazienti con *stent* (pari a 16,6 $\pm$ 21,2 mm Hg) che in quelli trattati solamente con terapia medica (pari a 15,6 $\pm$ 25,8 mm Hg); grazie ad una analisi longitudinale, si è osservato che la pressione sistolica risultava leggermente inferiore, per tutta la durata del *follow-up*, nel gruppo di pazienti con il dispositivo rispetto a quello trattato solamente con terapia farmacologica (-2,3 mm Hg; 95% CI, da -4,4 a -0,2 mm Hg; p=0,03).

Lo studio CORAL è stato quindi progettato per valutare se l'applicazione di uno *stent* in aggiunta alla terapia farmacologica classica, era in grado di migliorare gli *outcome* clinici in pazienti con stenosi aterosclerotica dell'arteria renale.

Non sono stati evidenziati benefici dall'uso di *stent* nella valutazione degli *end point* primari o di qualsiasi componente, inclusi decessi per cause cardiovascolari o renali, ictus, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale progressiva e necessità di trapianto renale. La riduzione della pressione sistolica di 2 mmHg in presenza di *stent* è

risultata statisticamente significativa, ma non da causare una riduzione anche degli eventi clinici.

Il problema maggiore nell'interpretazione dei risultati dello studio CORAL riguarda la possibilità di replicare la terapia farmacologica nella pratica clinica; la terapia prevedeva la somministrazione di bloccanti del recettore dell'angiotensina, in presenza o meno di un diuretico tiazidico, con l'aggiunta di amlodipina per il controllo della pressione. Ai partecipanti allo studio veniva somministrata anche una terapia antiplastrinica e atorvastatina per il controllo dei livelli lipidici, mentre per il diabete i pazienti seguivano le classiche linee guida. Con questo regime terapeutico i pazienti sottoposti a terapia farmacologica mostravano *outcome* cardiovascolari e renali notevolmente positivi, nonostante l'età avanzata e i livelli elevati di ipertensione, diabete, malattia renale cronica e altre condizioni cardiovascolari coesistenti.

Lo studio CORAL ha dimostrato che l'utilizzo di *stent* in associazione ad una ottima terapia farmacologica, non comporta ulteriori benefici.

Risulta, quindi, chiaro come la terapia farmacologica, senza l'applicazione del dispositivo, è la strategia migliore per la maggior parte dei pazienti con stenosi aterosclerotica dell'arteria renale.

Lo studio, però, presentava delle limitazioni. Il primo aspetto riguardava l'arruolamento di pazienti con una stenosi dell'arteria renale  $\geq 60\%$ , in quanto esiste un dibattito circa la severità della patologia necessaria per giustificare un intervento; non sono stati, infatti, evidenziati benefici tra i partecipanti con una stenosi superiore a 80%. Dallo studio, inoltre, sono stati esclusi pazienti con displasia fibromuscolare, anche se esistono diversi studi che suggeriscono come la sola angioplastica sia in grado di migliorare il controllo della pressione e perfino di curare l'ipertensione nei pazienti giovani. Infine, anche se i criteri di inclusione sono stati mantenuti intenzionalmente ampi, alcuni pazienti sottoposti a *screening* e adatti per il *trial*, non sono poi stati effettivamente arruolati nello studio.

In conclusione, i risultati dello studio CORAL dimostrano che lo stenting dell'arteria renale non conferisce un significativo beneficio circa la prevenzione di eventi clinici quando associato ad una terapia farmacologica completa e multifattoriale in soggetti con stenosi aterosclerotica dell'arteria renale e ipertensione o malattia renale cronica.

L'editoriale di accompagnamento, a cura di JA Bittl, sottolinea come lo studio CORAL dimostri chiaramente l'inutilità del ricorso allo *stent* nel caso di malattia aterosclerotica moderatamente grave, come nel caso dei pazienti effettivamente reclutati. Quindi, l'editorialista riafferma quanto concluso dagli autori: in attesa di nuovi trattamenti sicuri ed efficaci, pazienti con malattia renovascolare aterosclerotica moderatamente grave che presentino anche ipertensione o malattia renale cronica di grado 3 dovrebbero ricevere una terapia farmacologica antiipertensiva nonché preventiva della progressione aterosclerotica, ma non essere considerati per il posizionamento di uno *stent*.

**Conflitto di interesse:** Gli autori dichiarano di aver ricevuto fondi da diverse ditte farmaceutiche

**Parole chiave:** *stent*, stenosi dell'arteria renale, RCT

#### Riferimenti bibliografici

Cooper CJ et al., Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. N Engl J Med. 2014 Jan 2;370(1):13-22

Bittl JA Treatment of Atherosclerotic Renovascular Disease N Engl J Med 2014; 370:78-9.

**Studio clinico randomizzato per la valutazione del catetere a palloncino a rilascio di paclitaxel (Elutax) seguito da stent metallico rispetto allo stent a rilascio di everolimus (Xience V) per il trattamento di stenosi coronarica**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Nell'ultimo decennio gli *stent* ad eluizione di farmaco (DES) hanno progressivamente sostituito quelli metallici (BMS) nelle procedure di rivascolarizzazione. L'impianto dei DES ha però determinato l'impiego a lungo termine della doppia terapia antiplastrinica. Recentemente, i cateteri a palloncino a rilascio di paclitaxel (PEB) sono comparsi sul mercato come una promettente alternativa ai DES. La tecnologia dei PEB è risultata essere efficace e sicura sia in studi preclinici che in sperimentazioni cliniche randomizzate in pazienti con ristenosi coronarica o carotidea *in-stent*, o con nuove lesioni nei piccoli vasi o nell'arteria femorale superficiale.

Scopo del presente studio è stato la valutazione del PEB Elutax con successivo impianto di stent metallico in lega cobalto-cromo rispetto allo stent a rilascio di everolimus (Xience V) per il trattamento di stenosi coronarica.

Nel periodo fra gennaio e ottobre 2009, è stato condotto lo studio clinico randomizzato, prospettico, monocentrico, in singolo cieco, presso l'Ospedale San Donato, Arezzo, e l'Ospedale Le Scotte, Università di Siena, Siena, al fine di paragonare il tasso di ristenosi a 9 mesi in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea (PCA) con Elutax PEB di seconda generazione (Aachen Resonance GmbH, Aachen, Germania) e successivo impianto di BMS Prokinetic cobalt-chromium (Biotronik AG, Bülach, Switzerland) rispetto allo *stent* a rilascio di everolimus Xience V (Abbott Vascular, Santa Clara, CA). Dal momento che il PEB è ancora in corso di valutazione sperimentale clinica, è stato condotto un sottostudio con l'impiego della tomografia a coerenza ottica (Fourier domain, FD-OCT) per determinare gli *endpoint* di sicurezza dopo 9 mesi di follow-up nei primi 30 pazienti arruolati consecutivamente nel gruppo PEB+BMS. I criteri di esclusione sono stati: infarto miocardico con soprasslivellamento ST, controindicazioni ad uso prolungato di doppia terapia antiplastrinica; allergia ad aspirina, clopidogrel o paclitaxel; aspettativa di vita < 1 anno; lunghezza della lesione > 15 mm; diametro del vaso di riferimento < 2,5 mm; occlusione cronica totale; lesione biforcata; lesione localizzata nel tronco comune della coronaria sinistra. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a trattamento duplice con anti-aggreganti piastrinici (aspirina 100 mg/die e clopidogrel con dose di carico pari a 300 mg e poi con dose di mantenimento pari a 75 mg/die), 48 ore prima dell'impianto e poi per i successivi 12 mesi e 3 mesi, rispettivamente, per il gruppo DES e per il gruppo PEB+BMS. I pazienti sono stati monitorati dopo 1, 6 e 9 mesi dall'intervento. L'*endpoint* primario a 9 mesi è stato il tasso di ristenosi angiografica binaria mentre quelli secondari sono stati il tasso di rivascolarizzazione della lesione del vaso target dovuta a ischemia (IDTVR) e la sopravvivenza libera da eventi avversi cardiaci gravi (MACE).

Lo studio è stato bloccato dopo l'arruolamento di solo 125 soggetti (59 nel PEB+BMS e 66 nel DES) a causa di un eccessivo numero di casi di IDTVR nel gruppo PEB+BMS (25% PEB+BMS vs 4% DES,  $P=0,009$ ) e di MACE (29% PEB+BMS vs 6% DES,  $P=0,01$ ) dopo 9 mesi di follow-up. La ristenosi angiografica binaria sia *in-stent* che nel segmento vasale è risultata significativamente maggiore nei pazienti con PEB+BMS (rispettivamente, 17% PEB+BMS vs 3% DES,  $P=0,01$ ; 25% PEB+BMS vs 4% DES,  $P=0,009$ ). La FD-OCT ha evidenziato inoltre marcata iperplasia neointimale nel gruppo PEB+BMS, fenomeno già riscontrato nel passato dopo angioplastica con palloncino semplice. Gli autori suggeriscono come possibile causa della ridotta efficacia di PEB+BMS il rilascio di paclitaxel per un breve intervallo di tempo sufficiente a prevenire l'insorgenza di ristenosi quando la lesione vasale è localizzata nell'area dell'angioplastica con palloncino, ma non a contrastare la marcata risposta citoproliferativa intimale generata dal successivo impianto di BMS.

In conclusione, questo studio, pur essendo monocentrico e su un esiguo numero di pazienti, dimostra che nel trattamento di stenosi coronarica de novo l'impiego della predilatazione con PEB e del successivo impianto di BMS è una strategia interventistica significativamente inferiore all'uso del DES nella rivascolarizzazione della lesione del vaso target dopo 9 mesi di follow-up. La valutazione diagnostica con FD-OCT ha permesso di confermare la mancanza di

efficacia di PEB+BMS.

**Conflitto d'interesse:** nessuno.

**Parole chiave:** *stent* ad eluizione di farmaco, catetere a palloncino a rilascio di farmaco, paclitaxel.

**Riferimento bibliografico:**

Liistro F et al. Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with Xience V drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary stenosis: a randomized trial. *Am Heart J.* 2013;166:920-6.

---

## 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](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

---

### Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

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

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



### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute,

il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

*"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".*

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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