



Newsletter numero 143 del 15.04.2014

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

- Somministrazione di aspirina in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico non cardiaco: risultati dello studio clinico *Perioperative Ischemic Evaluation 2* (POISE-2)
- Effetto della metformina sulla funzionalità del ventricolo sinistro dopo infarto miocardico acuto in pazienti senza diabete: studio clinico randomizzato GIPS-III
- Infliximab per il potenziamento della terapia primaria della malattia di Kawasaki: uno studio clinico di fase 3, randomizzato e controllato con placebo
- Daclatasvir + sofosbuvir in pazienti con infezione cronica da HCV già trattati o naive: uno studio in aperto
- La Disfunzione Erettile

Somministrazione di aspirina in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico non cardiaco: risultati dello studio clinico *Perioperative Ischemic Evaluation 2 (POISE-2)**A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

L'infarto del miocardio è la più comune e grave complicanza vascolare che insorge in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico non cardiaco. Gli interventi chirurgici non cardiaci risultano, infatti, associati ad attivazione piastrinica e trombosi arterio-coronarica, meccanismi responsabili dell'infarto cardiaco peri-operatorio. La somministrazione di aspirina può prevenire tali maggiori complicanze cardiovascolari. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati condotta su più di 110.000 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico ha mostrato, che l'uso di aspirina può prevenire eventi vascolari gravi, incluso l'infarto del miocardio. Sebbene vi sia evidenza degli effetti dell'aspirina nella prevenzione di eventi tromboembolici venosi, molti medici utilizzano soprattutto terapie anticoagulanti per la prevenzione di tali eventi. Ciononostante, 1/3 dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico non cardiaco è in trattamento con aspirina per la prevenzione delle complicanze vascolari gravi; fra tali pazienti vi è una notevole variabilità nell'uso di aspirina nel periodo peri-operatorio e, nello specifico, tra pazienti già in trattamento con aspirina prima dell'intervento e pazienti che non hanno mai assunto il farmaco.

Al fine di valutare, in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico non cardiaco, gli effetti di basse dosi di aspirina vs placebo sul rischio di comparsa di morte o infarto miocardico non fatale nei 30 giorni successivi all'intervento, è stato condotto lo studio clinico *Perioperative Ischemic Evaluation 2 (POISE-2)*.

Lo studio POISE-2 internazionale, randomizzato, controllato, con disegno fattoriale 2x2 ha valutato separatamente gli effetti dell'aspirina vs placebo e della clonidina vs placebo (questi ultimi non riportati nel presente articolo) in pazienti sottoposti a intervento chirurgico non cardiaco. Lo studio ha arruolato pazienti sottoposti ad intervento chirurgico non cardiaco presso 135 ospedali in 23 Paesi, dal luglio 2010 al dicembre 2013. I criteri di eleggibilità sono risultati i seguenti: pazienti sottoposti a intervento chirurgico vascolare maggiore, con età ≥ 45 anni, anamnesi di malattia arterio-coronarica, malattia arteriosa periferica e ictus. In alternativa, se non presente nessuno dei criteri citati, l'arruolamento dei pazienti poteva avvenire solo se confermati tre dei seguenti fattori di rischio: età ≥ 70 anni, intervento chirurgico maggiore intraperitoneale, intratoracico, retroperitoneale o intervento chirurgico ortopedico maggiore, anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia, attacco ischemico transitorio, diabete e in trattamento con un ipoglicemizzante orale o insulina, anamnesi di ipertensione, concentrazione di creatinina sierica preoperatoria $> 175 \mu\text{mol/L}$ ($> 2.0 \text{ mg/dl}$), stato di fumatore nei 2 anni precedenti l'intervento chirurgico o sottoposti ad intervento chirurgico d'urgenza. I criteri di esclusione hanno riguardato: ipersensibilità all'aspirina o alla clonidina, assunzione di aspirina entro le 72 ore prima dell'intervento, pressione sistolica $< 105 \text{ mmHg}$, frequenza cardiaca < 55 battiti al minuto o al secondo, presenza di blocco cardiaco di terzo grado in paziente senza *pacemaker* permanente, ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale entro le 6 settimane prima dell'intervento, emorragia intracranica nei 6 mesi precedenti l'intervento, emorragia subaracnoidea o ematoma epidurale nei 6 mesi prima dell'intervento, *stent* coronarico a rilascio di farmaco nell'anno precedente l'intervento chirurgico, *stent* coronarico metallico nudo nelle 6 settimane precedenti l'intervento, assunzione di una tienopiridina o ticagrelor entro le 72 ore prima dell'intervento chirurgico o intenzione di assumere tali farmaci nei 7 giorni dopo l'intervento, assunzione di un α_2 -agonista, α -metildopa, inibitore delle monoaminoossidasi o reserpina, intenzione di assumere una dose terapeutica di anticoagulante nei primi 3 giorni dopo l'intervento, intervento di chirurgia intracranica, endoarteriectomia carotidea o chirurgia retinica, mancanza di consenso alla partecipazione allo studio prima dell'intervento o precedente arruolamento nello studio POISE-2.

I pazienti arruolati sono stati stratificati in due gruppi: gruppo di pazienti che non aveva mai assunto aspirina (*initiation stratum*) e gruppo di pazienti già in trattamento con il farmaco (*continuation stratum*) da almeno 1 mese nelle 6 settimane precedenti l'intervento chirurgico. Per poter partecipare allo studio i pazienti già in trattamento con aspirina dovevano interrompere il trattamento almeno 3 giorni prima dell'intervento. I pazienti sono stati

randomizzati a ricevere in rapporto 1:1:1:1 aspirina e clonidina, aspirina-placebo e clonidina, aspirina e clonidina-placebo o aspirina-placebo e clonidina-placebo. I pazienti, i medici, i valutatori dei dati e degli *outcomes* erano tutti inconsapevoli dell'assegnazione ai gruppi di studio.

I pazienti hanno assunto aspirina o placebo alla dose di 200 mg appena prima dell'intervento e, successivamente, alla dose di 100 mg/die, per 30 giorni nel gruppo *initiation stratum* e per 7 giorni nel *continuation stratum*; i pazienti del *continuation stratum* hanno poi proseguito con il loro normale regime di terapia. I pazienti in trattamento con clonidina o placebo, invece, hanno assunto il trattamento assegnato alla dose di 0,2 mg/die prima dell'intervento chirurgico e per le successive 72 ore. In caso di comparsa di emorragia maggiore o potenzialmente fatale, il trattamento farmacologico con aspirina è stato interrotto.

L'*outcome* primario ha incluso l'insorgenza di decesso o di infarto miocardico non fatale nei 30 giorni successivi la randomizzazione. L'*outcome* secondario di efficacia ha incluso i 2 seguenti *outcomes* compositi: mortalità, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale; mortalità, infarto del miocardio non fatale, embolismo polmonare non fatale, trombosi venosa profonda e intervento di rivascolarizzazione cardiaca. L'*outcome* terziario di efficacia ha incluso, invece, la valutazione dei casi di mortalità, mortalità vascolare, infarto del miocardio, arresto cardiaco non fatale, embolismo polmonare non fatale, trombosi venosa profonda non fatale e interventi di rivascolarizzazione cardiaca. Infine, gli *outcomes* di sicurezza hanno incluso la valutazione dei casi di emorragia potenzialmente fatale, emorragie maggiori, ipotensione clinicamente rilevante, ictus, insufficienza cardiaca congestizia, infezioni e sepsi. In caso di morte, è stata valutata l'eventuale causa vascolare, nonché la presenza dei seguenti eventi: infarto del miocardio, arresto cardiaco non fatale, embolismo polmonare, trombosi venosa profonda, ictus, trombosi arteriosa periferica ed emorragie gravi e con pericolo di vita.

Per l'analisi dello studio POISE-2, al fine di calcolare un *hazard ratio* (HR) di 0,75 nel gruppo di assuntori di aspirina, con una potenza del 84% e un livello di significatività di 0,05 (*Two-sided alpha level*) è stato necessario l'arruolamento di 10.000 pazienti, sulla base dell'assunzione che la percentuale dell'*outcome* primario nel gruppo con placebo era del 6,1%.

Lo studio ha arruolato 10.010 pazienti (5628 del gruppo *initiation stratum* e 4382 del gruppo *continuation stratum*) randomizzati a ricevere aspirina (n=4998) o placebo (n=5012). Il *follow-up* al 30° giorno è stato completato per il 99,9% dei pazienti. Le caratteristiche basilari sono risultate simili tra i due gruppi: l'età media dei pazienti era di 68,6 anni, il 52,8% di sesso maschile, il 32,7% con anamnesi di patologia vascolare e il 4,3% sottoposto precedentemente a intervento di *stent* coronarico. La somministrazione di aspirina è stata sospesa mediamente 7 giorni prima dell'intervento chirurgico. Nei 3 giorni successivi l'intervento, il 65,0% dei pazienti è stato trattato con terapia profilattica anticoagulante. Complessivamente, l'80,4% dei pazienti trattati con aspirina e l'82,4% dei pazienti trattati con placebo ha assunto almeno l'80% delle dosi di farmaco previste dallo studio.

L'*outcome* primario è stato riscontrato nel 7,0% dei pazienti trattati con aspirina (n=351) e nel 7,1% dei pazienti che hanno assunto placebo (n=355) (*hazard ratio*: 0,99; Intervallo di Confidenza IC95%: 0,86-1,15; P=0,92). L'uso di aspirina non ha inciso significativamente sugli *outcomes* compositi secondari e terziari. L'infarto miocardico è stato osservato in 309 pazienti trattati con aspirina (6,2%) vs 315 pazienti trattati con placebo (6,3%). L'utilizzo di aspirina è risultato associato ad un aumento del rischio di emorragie maggiori, poiché comparse, rispettivamente, in 230 pazienti del gruppo trattato con aspirina (4,6%) e in 188 del gruppo che ha assunto il placebo (3,8%) (*hazard ratio*: 1,23; IC95%: 1,01-1,49; P=0,04). Le emorragie sono state frequentemente riscontrate nel sito chirurgico (78,3%) e nel tratto gastrointestinale (9,3%). La comparsa di ictus è stata osservata in 16 pazienti trattati con aspirina (0,3%) vs 19 pazienti trattati con placebo (0,4%) (*hazard ratio*: 0,84; IC95%: 0,43-1,64; P=0,62). La durata media di ospedalizzazione è stata di 4 giorni in entrambi i gruppi (P=0,79), senza differenze significative nella durata della permanenza presso i reparti di terapia intensiva o di cardiologia (P=0,23). Non è stato riscontrato nessun effetto significativo della clonidina sui risultati dello studio se confrontata con aspirina e placebo (P≥0,12 per tutte le interazioni). Gli effetti dell'aspirina sono risultati simili nei vari sottogruppi (P≥0,16). L'analisi degli *outcomes* secondari non ha mostrato eterogeneità significative (P=0,72).

La somministrazione di aspirina ha aumentato in modo significativo il rischio di emorragie e, al tempo stesso, ha ridotto il rischio di ictus (P=0,03) nel gruppo *initiation stratum*; è stato, altresì, riscontrato un aumento significativo del rischio di danno renale acuto che ha richiesto la

dialisi nel gruppo *continuation stratum* ($P=0,04$). La comparsa di ictus è stata riscontrata in 3 pazienti trattati con aspirina vs 12 trattati con placebo (*hazard ratio*: 0,25; IC95%: 0,07-0,89) del gruppo *initiation stratum* e in 13 pazienti trattati con il farmaco vs 7 trattati con placebo (*hazard ratio*: 1,86; IC95%: 0,74-4,66; $P=0,19$) del gruppo *continuation stratum*. In entrambi i gruppi, gli effetti dell'aspirina sull'infarto miocardico sono risultati simili (*hazard ratio*: 0,98; IC95%: 0,79-1,22 per il gruppo *initiation stratum*; *hazard ratio*: 0,99; IC95%: 0,79-1,24 per il gruppo *continuation stratum*; $P=0,96$), così come per la mortalità e le emorragie maggiori (*hazard ratio*: 1,24; IC95%: 0,99-1,55 per il gruppo *initiation stratum*; *hazard ratio*: 1,20; IC95%: 0,94-1,55 per il gruppo *continuation stratum*; $P=0,87$).

Il rischio emorragico è stato valutato attraverso un'analisi *post-hoc*; nello specifico, per i pazienti sopravvissuti e che non hanno presentato emorragie maggiori, è stato determinato il rischio di mortalità ed emorragie maggiori nei 30 giorni successivi l'intervento chirurgico. L'aumento assoluto del rischio di emorragia è stato del 1,2% dal giorno dell'intervento fino al 30° giorno successivo e dello 0,9% dal 4° al 30° giorno. Il rischio in pazienti che non hanno presentato emorragie negli 8 giorni successivi l'intervento è stato dello 0,3% (3/1000). Le emorragie maggiori o potenzialmente fatali sono risultate fattori predittivi indipendenti di infarto miocardico (*hazard ratio*: 1,82; IC95%: 1,40-2,36; $P<0,001$).

In conclusione, la somministrazione di bassi dosaggi di aspirina nel periodo peri-operatorio non ha determinato, rispetto al placebo, una riduzione dell'incidenza di decessi o infarto miocardico non fatale (*outcome* primario), né cambiamenti degli *outcomes* compositi secondari. L'utilizzo di aspirina è stato, inoltre, associato ad aumento del rischio di emorragie maggiori (*hazard ratio*: 1,23; IC95%: 1,01-1,49).

Risultati simili sono stati ottenuti dallo studio clinico randomizzato *Pulmonary Embolism Prevention* (PEP) e da altri studi clinici che hanno confermato l'aumento del rischio di emorragie in seguito al trattamento con aspirina. Sebbene dati di studi osservazionali suggeriscano un aumento del rischio trombotico in seguito alla sospensione della terapia con aspirina prima di un intervento chirurgico, le medesime evidenze non sono state riscontrate nel presente studio; difatti, nei 4382 pazienti del gruppo *continuation stratum* non è stato evidenziato tale evento. È stato, inoltre, osservato che la somministrazione di aspirina in situazioni che non prevedevano interventi chirurgici previene l'infarto miocardico in pazienti con o a rischio di patologia aterosclerotica; nello studio in oggetto, tuttavia, l'aspirina non ha mostrato le stesse caratteristiche. La discordanza di tali risultati è probabilmente da attribuire ai seguenti motivi: l'aspirina previene l'infarto miocardico indotto da eventi trombotici ma, al contempo, aumenta il rischio di infarto indotto da emorragia; il più basso valore di *hazard ratio* per l'infarto miocardico, pari a 0,84, non permette di escludere la possibilità di un effetto moderato dell'aspirina, in accordo con i risultati di altri studi clinici; la trombosi arterio-coronarica potrebbe non essere il meccanismo dominante nell'infarto miocardico peri-operatorio.

Sebbene si sia trattato di uno studio condotto su larga scala, i valori limite dell'*hazard ratio* non permettono di stimare un'efficacia o un rischio apprezzabile. In conclusione, la somministrazione di aspirina, nei gruppi *initiation stratum* e *continuation stratum*, prima di un intervento chirurgico non cardiaco e nel periodo immediatamente successivo all'intervento non ha dimostrato effetti significativi sull'incidenza di decessi o infarto miocardico non fatale; al contempo, ha determinato un aumento del rischio di emorragie maggiori.

Riferimento bibliografico: Devereaux PJ et al. Aspirin in Patient Undergoing Noncardiac Surgery. The New England Journal of Medicine. Published on March 31, 2014.

Parole chiave: aspirina, intervento chirurgico non cardiaco, studio clinico randomizzato.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal Canadian Institute of Health Research, National Health and Medical Research Council of Australia, Ministero della Salute Spagnolo e dal Social Policy. Lo studio ha ricevuto fondi da Bayer Pharma e Boehringer Ingelheim che hanno, inoltre, fornito aspirina e clonidina.

Effetto della metformina sulla funzionalità del ventricolo sinistro dopo infarto miocardico acuto in pazienti senza diabete: studio clinico randomizzato GIPS-III*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Nel mondo occidentale circa 1 persona su 7 muore di infarto miocardico acuto o per sue conseguenze. La terapia comunemente utilizzata in pazienti che si presentano con un infarto al miocardio caratterizzato dal sopraslivellamento del tratto ST (STEMI, ST Segment Elevation Myocardial Infarction) è basata su agenti antitrombotici e l'angioplastica percutanea per ristabilire il flusso di sangue nelle coronarie.

Un rapida riperfusione garantisce infatti migliori outcomes per i pazienti e riduce lo svilupparsi di un danno al miocardio prolungato che col tempo può portare alla disfunzione della funzionalità del ventricolo sinistro. Ancora oggi gli STEMI evolvono nel 50% dei casi in disfunzione ventricolare sinistra e nel 20-40% dei pazienti questo porta allo scompenso funzionale cardiaco. Lo scompenso cardiaco successivo allo STEMI è associato ad una mortalità superiore di 3-4 volte rispetto a quella nei pazienti con funzionalità cardiaca nella norma.

La metformina è un biguanide comunemente utilizzato nella terapia del diabete, che ha dimostrato favorevoli effetti sulla funzionalità cardiaca. La terapia con metformina si associa ad aumentati livelli di fosforilazione della proteina AMPK (5'AMP-activated protein kinase) con alterazione della funzionalità mitocondriale coinvolta nel metabolismo energetico cellulare. Il miglioramento della funzionalità di questo pathway è stato associato in studi preclinici e clinici ad un miglioramento della funzionalità sistolica e diastolica. Risultati sperimentali preclinici hanno inoltre dimostrato l'efficacia della metformina nel prevenire il danno acuto ipossico-ischemico cardiaco indipendentemente dallo stato glicometabolico. Allo stesso tempo è stata osservata una riduzione del picco di creatina chinasi (CK, creatine kinase) cardiaca e troponina in pazienti con infarto miocardico acuto trattati con metformina per diabete di tipo 2 rispetto ad altri ipoglicemizzati.

L'obiettivo dello studio è stato quello di determinare l'efficacia della metformina nel preservare la funzionalità ventricolare sinistra in pazienti senza diabete con infarto miocardico acuto con elevamento del tratto ST.

Si è condotto uno studio clinico randomizzato monocentrico nell'ospedale universitario di Groningen in Olanda, secondo il protocollo GIPS-III (Glycometabolic Intervention as Adjunct to Primary Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction).

Tutti i pazienti reclutati nell'Ospedale Universitario di Groningen tra il 1 Gennaio 2011 ed il 26 Maggio 2013 per un protocollo STEMI sono stati considerati eleggibili per l'arruolamento in questo trial. L'età maggiore di 18 anni, la presenza di un infarto miocardico acuto con elevamento del tratto ST (STEMI) e un precedente intervento di angioplastica coronarica (PCI, Percutaneous Coronary Intervention) con l'impianto di almeno uno stent di almeno 3 mm di diametro risultante in un TIMI score (Thrombolysis in Myocardial Infarction) di 2 o 3 successivo alla PCI rappresentavano i criteri di inclusione.

I criteri maggiori di esclusione erano la presenza di infarti al miocardio pregressi, diagnosi di diabete, la necessità di un bypass coronarico, insufficienza renale severa e controindicazioni alla risonanza magnetica.

Al ricovero venivano effettuati test standard di laboratorio includenti la valutazione della CK, la isoforma miocardica delle CK, la creatinina, il NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide), la glicemia e l'emoglobina glicata (HbA1c).

I parametri fisiologici standard, quali pressione arteriosa, ritmo cardiaco ed indice di massa corporea sono stati raccolti durante un esame obiettivo precedente all'angioplastica che veniva attuata secondo discrezione dell'operatore dopo avere ricevuto il consenso informato verbale in presenza di un testimone indipendente. Un consenso informato scritto veniva fornito nell'unità coronarica.

All'arrivo nell'unità coronarica i pazienti venivano randomizzati 1:1, usando blocchi di randomizzazione di 6 pazienti, a 4 mesi di terapia con metformina idrocloride (500mg) o a placebo, somministrati entrambi due volte al giorno in doppio cieco. Il farmaco studiato è stato iniziato il prima possibile dopo la PCI con l'obiettivo di somministrare la prima dose entro 3 ore dall'intervento. Si è scelta la dose di 500 mg perché comunemente utilizzata inizialmente nella popolazione diabetica e bene tollerata. La produzione e il confezionamento del farmaco e del

placebo sono stati condotti secondo le norme GMP (Good Manufacturing Practice) e l'aderenza è stata valutata durante le visite ambulatoriali in base al numero di compresse assunte.

I pazienti sono stati seguiti con visite ambulatoriali predisposte a 2 settimane, 7 settimane e a 4 mesi dopo la dimissione ed hanno effettuato un controllo con esami di laboratorio 4 mesi dopo la PCI.

La finestra temporale di 4 mesi è comunemente ritenuta quella maggiormente suscettibile alle alterazioni della componente miocardica post infarto per rimodellamento.

L'analisi statistica è stata effettuata impostando il numero di pazienti da reclutare per avere una potenza dell'80% nell'evidenziare una differenza nella funzionalità ventricolare sinistra (LVEF, Left Ventricular Ejection Function) significativa ($p < 0,05$) tra i due gruppi valutati 4 mesi dopo lo STEMI. Tutte le analisi sono state effettuate secondo un programma statistico di analisi predeterminato prima di rivelare i gruppi di randomizzazione.

L'obiettivo primario era la valutazione della funzionalità ventricolare sinistra dopo 4 mesi dalla PCI eseguita con una risonanza magnetica total-body di 3.0 Tesla valutando i bordi cardiaci alla fine della sistole e della diastole. Queste misure sono state calcolate da un laboratorio indipendente e cieco rispetto ai bracci di trattamento ed ai dati clinici o di laboratorio dei pazienti esaminati.

Tra le misure secondarie di efficacia della terapia si è scelto di valutare la concentrazione di NT-proBNP a 4 mesi, privilegiata rispetto alla incidenza di MACE (Major Adverse Cardiac Events), o misure di efficacia e sicurezza quali la morte, infarto ST o non-ST ricorrente, intervento coronarico ricorrente, rivascolarizzazione di una lesione target o non target, rivascolarizzazione di un vaso target o chirurgia di bypass coronarico, ospedalizzazione per dolore toracico, impianto di un defibrillatore-cardioversore, ictus o acidosi lattica.

La glicemia e l'emoglobina glicata sono state valutate al quarto mese come parametri addizionali secondari di efficacia, mentre la creatinina come parametro addizionale di sicurezza.

Dopo avere considerato tutti i criteri di inclusione ed esclusione, 380 pazienti sono stati randomizzati rispettivamente 191 al braccio trattato con metformina e 189 al braccio con placebo.

Solo un paziente del gruppo placebo non ha dato il consenso informato scritto, riducendo il numero complessivo sperimentale a 379 pazienti.

I due gruppi sono risultati omogenei come tempistiche per la PCI (tempo mediano 161 minuti IQR, 109-250), tempo trascorso tra intervento e prima somministrazione del trattamento ($p=0,27$), durata totale della terapia ($p=0,14$) e possibilità di interruzione prematura del trattamento ($p=0,42$).

La risonanza magnetica è stata valutata in 275 pazienti dei quali 4 sono stati esclusi per scarsa qualità delle immagini. 105 pazienti non hanno effettuato la risonanza per motivi vari, mantenendo però i due gruppi omogenei per i parametri base.

La funzionalità ventricolare sinistra non ha mostrato differenze tra i due gruppi (metformina 53,1% vs placebo 54,8%, $p=0,10$), mantenendosi robusta anche nelle analisi di sensibilità effettuate su sottogruppi differenziati in base ad i parametri raccolti.

La concentrazione di NT-proBNP nei 320 pazienti valutati (84,4%) non ha mostrato differenze ($p=0,66$), così come lo svilupparsi di MACE o degli altri eventi clinici di valutazione sopra descritti. Anche questi dati non hanno mostrato differenze con le analisi dei sottogruppi.

Lo studio GIPS-III randomizzato, controllato, in doppio cieco in pazienti senza diabete che hanno effettuato l'angioplastica percutanea per infarto miocardico acuto con elevamento del tratto ST, il trattamento con metformina alla dose di 500 mg due volte al giorno non ha migliorato la funzionalità ventricolare sinistra. Visto che la funzionalità ventricolare sinistra è considerato il migliore parametro per valutare il rischio di morbilità e mortalità post STEMI, si ritiene poco probabile che la metformina possa garantire benefici a lungo termine se non già visibili nei primi 4 mesi di rimodellamento.

Lo studio GIPS-III randomizzato, controllato, in doppio cieco in pazienti senza diabete che hanno effettuato l'angioplastica percutanea per infarto miocardico acuto con elevamento del tratto ST, il trattamento con metformina alla dose di 500 mg due volte al giorno non ha migliorato la funzionalità ventricolare sinistra. Visto che la funzionalità ventricolare sinistra è considerato il migliore parametro per valutare il rischio di morbilità e mortalità post STEMI, si ritiene poco probabile che la metformina possa garantire benefici a lungo termine se non già visibili nei primi 4 mesi di rimodellamento.

Non sono state notate differenze di concentrazione di creatinina ($p=0,61$), glucosio ($p=0,96$) ed emoglobina glicata ($p=0,15$) dopo 4 mesi di terapia.

Questo dato confuta l'ipotesi di un potenziale effetto della metformina sul rimodellamento e l'area di necrosi valutato con successo in precedenti modelli preclinici.

L'effetto di questo farmaco era stato valutato in modelli murini non diabetici, considerando l'effetto farmacologico non dipendente dalla sua attività sui livelli di glucosio.

Non sarebbe stato facile organizzare uno studio clinico con pazienti diabetici randomizzati a diversi trattamenti da confrontare con la metformina o addirittura utilizzare il placebo come terapia di base per il diabete.

È importante sottolineare che il gruppo considerato in questo studio risulta mediamente in migliori condizioni di quello che viene trattato comunemente negli ospedali in quanto escludeva non solo i diabetici, ma anche persone con precedente infarto miocardico o non in grado di dare il consenso informato.

L'analisi di sottogruppi non hanno mostrato differenze di efficacia in base a vari parametri di compromissione globale delle condizioni di salute, indicando l'improbabile efficacia della metformina in questi pazienti. Si potrebbe pensare di valutare l'efficacia di un utilizzo più prolungato od a più alte dosi di metformina, anche se questo da un lato aumenterebbe di molto il numero di pazienti richiesti e dall'altro rischierebbe di associarsi a maggiori eventi avversi in sottopopolazioni a maggiore rischio di acidosi lattica quali quelli con ridotta funzionalità renale post infarto miocardico.

Parole chiave: Infarto miocardico acuto, funzionalità ventricolare, metformina.

Conflitto di interessi: Tutti gli autori hanno compilato ed inviato i dati relativi a possibili conflitti di interesse da rilevare con la scheda ICMJE (The International Committee of Medical Journal Editors).

Il dottor de Boer ha dichiarato di ricevere fondi per progetti di ricerca da Abbott e BG Medicine Inc.; di essere consulente per Abbott, BG Medicine Inc, Novartis e Medcon; di ricevere compensi come speaker per Abbott, BG Medicine Inc, Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Baxter e Biomerieaux; e di avere quote di diritto in Pectacea.com e scPharmaceuticals.

Il dottor Wolffenbuttel ha dichiarato di ricevere fondi per studi clinici e compensi per consulenze nel comitato consultivo e come speaker da Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk e Pfizer; di ricevere compensi per consulenze da Eli Lilly and Company come membro dello studio 4B e del comitato di monitoraggio dei dati clinici dello studio DURABLE.

Il dottor van Veldhuisen ha dichiarato di ricevere pagamenti come membro del comitato consultivo e per viaggi sostenuti da Amgen, Johnson&Johnson, Novartis, Sorbent, Vifor, BG Medicine e BioControl.

Gli altri autori non hanno riportato conflitti di interessi.

Riferimenti bibliografici

Effect of Metformin on Left Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Diabetes: The GIPS-III Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014 Mar 31. doi: 10.1001/jama.2014.3315.

Infliximab per il potenziamento della terapia primaria della malattia di Kawasaki: uno studio clinico di fase 3, randomizzato e controllato con placebo

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il trattamento della malattia di Kawasaki con immunoglobuline endovena riduce la frequenza di aneurismi coronarici dal 25% al 5%. D'altra parte, il 10-20% dei pazienti con malattia di Kawasaki sviluppa resistenza al trattamento o febbre recrudescente. In questo subset di pazienti il rischio di aneurismi coronarici è più alto e necessita di trattamenti ulteriori.

I livelli di TNF sono aumentati nella malattia di Kawasaki e ancora più alti nei pazienti con aneurisma coronarico. Uno studio clinico ha dimostrato che l'aggiunta di etanercept (inibitore del recettore del TNF) alla terapia convenzionale è ben tollerata. Uno studio di fase 1 e uno di fase 2 in bambini con malattia di Kawasaki e febbre persistente/recrudescente hanno dimostrato che il trattamento con infliximab, un anticorpo anti-TNF, è sicuro, favorisce una più veloce risoluzione della febbre e diminuisce i giorni di ricovero rispetto ad un secondo trattamento con immunoglobuline.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare se l'aggiunta di infliximab alla terapia standard (immunoglobuline+aspirina) riducesse la frequenza di resistenza al trattamento.

Lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo è stato fatto in 2 centri statunitensi dal marzo 2009 all'agosto del 2012. Sono stati considerati arruolabili bambini di età compresa tra le 4 settimane e i 17 anni con malattia di Kawasaki e febbre superiore ai 38°C per 3-10 giorni, negativi per tubercolosi o altre infezioni.

I pazienti sono stati trattati con il trattamento convenzionale più infliximab (gruppo infliximab, 5 mg/kg somministrati ad una concentrazione di 1 mg/ml infusa in 2 ore) o placebo (gruppo placebo, soluzione fisiologica) randomizzati con rapporto 1:1. La randomizzazione è stata stratificata per età (superiore o inferiore a 1 anno), sesso e centro. A tutti i pazienti è stata somministrata 1 dose (2 g/kg) di immunoglobuline infuse in 10-12 ore e aspirina orale (80-100 mg/kg/die suddivise in 4 somministrazioni) fino alle dimissioni dall'ospedale e poi 3-5 mg/kg per l'intera durata dello studio (o più a lungo, se necessario).

L'outcome primario, resistenza al trattamento, è stato definito come presenza di febbre superiore ai 38°C tra le 36 ore e i 7 giorni successivi al termine dell'infusione delle immunoglobuline. I bambini resistenti al trattamento hanno effettuato una seconda infusione di immunoglobuline (2 g/Kg). La febbre è stata misurata ogni 6 ore e, una volta dimessa, ogni 24 ore per 3 giorni. Le famiglie dei pazienti sono state contattate 3 giorni e 10 settimane dopo le dimissioni.

Outcome secondari sono stati: Z_{max} (il più grande diametro interno della coronaria destra prossimale e della arteria coronarica antero-sinistra discendente prossimale misurato tramite ecocardiografia e normalizzato con l'area della superficie corporea) e modifiche nel punteggio Z dalla baseline alle settimane 2 e 5 (le coronarie prima nominate sono state considerate normali con un punteggio Z inferiore a 2,5; dilatate con un Z maggiore di 2,5 e aneurismatiche se un segmento superava di 1,5 volte il diametro del segmento adiacente); modifiche della VES, della conta piastrinica e dei leucociti; numero dei giorni di febbre (intesa come febbre superiore ai 38°C nelle 24 ore); durata del ricovero; reazione avverse alle immunoglobuline (febbre con brivido o ipotensione che hanno richiesto l'interruzione della somministrazione) e all'infliximab.

Sono stati ottenuti dati di laboratorio alla baseline, 24 ore dopo il completamento dell'infusione delle immunoglobuline, al giorno 14 (12-16) e 35 (33-37) dopo la randomizzazione. È stato fatto un ecocardiogramma alla settimana 2 e uno alla settimana 5.

Dei 370 bambini trattati, 137 (36%) non sono stati randomizzati perché non soddisfacevano i criteri di inclusione (n=86) o presentavano almeno un criterio d'esclusione (n=47). Relativamente ai 237 arruolabili, i genitori di 196 (83%) hanno dato il consenso all'inserimento nello studio. Novantotto sono stati randomizzati nel gruppo placebo e 98 nel gruppo infliximab. Un paziente nel gruppo placebo è stato ritirato dallo studio a causa di una ipotensione registrata prima del trattamento.

La resistenza al trattamento è stata uguale nei due gruppi (11%). Anche una analisi statistica che ha valutato l'incidenza della resistenza dopo aggiustamento con una serie di parametri clinici e laboratoristici non ha rilevato una differenza significativa tra i 2 gruppi (p=0,81). Nel gruppo infliximab la media dei giorni con febbre è stata uguale a 1 e nel gruppo placebo è stata uguale a 2 (p<0,0001). Nessun paziente trattato con infliximab ha avuto reazioni avverse alle immunoglobuline rispetto a 13 pazienti (13,4%) nel gruppo placebo (p<0,0001).

Alla settimana 2 è stata osservata una diminuzione rispetto alla baseline del punteggio Z nell'arteria coronarica antero-sinistra discendente prossimale due volte superiore nel gruppo infliximab rispetto al gruppo placebo (p=0,045), ma tale differenza non è risultata significativa alla settimana 5. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nei punteggi Z delle altre coronarie e nella Z_{max} . Non sono state osservate differenze tra i due gruppi

neanche limitando l'analisi ai pazienti che, alla baseline, mostravano un punteggio Z superiore a 2,5.

La riduzione della concentrazione della proteina C reattiva e della conta dei neutrofili è stata superiore nel gruppo infliximab rispetto al gruppo placebo ($p=0,0003$ e $p=0,024$, rispettivamente) a 24 ore ma non sono state osservate differenze a 2 settimane. Al contrario, dopo 2 settimane la riduzione della VES è stata superiore nel gruppo infliximab rispetto al gruppo placebo ($p=0,009$). A 5 settimane nessun dato di laboratorio è risultato statisticamente diverso nei due gruppi.

Il numero di pazienti che ha avuto uno o più eventi avversi non è stato statisticamente diverso nei due gruppi (57,1% nel gruppo infliximab e 67,4% nel gruppo placebo). Tra gli effetti avversi sono state osservate 6 alterazioni coronarie nei pazienti trattati con infliximab e 2 in quelli trattati con placebo ma tale differenza non è risultata significativa. Nessun evento avverso serio è stato correlato alla somministrazione di infliximab nel corso dello studio.

Tra gli studi clinici, lo studio qui illustrato studia è quello con il maggior numero di neonati e bambini trattati con una singola dose di infliximab. La maggior limitazione di questo studio è stata la bassa percentuale di pazienti con resistenza osservati nel gruppo placebo (11% rispetto ad una resistenza media di circa il 20%). Tale fenomeno ha diminuito la potenza dello studio e probabilmente ostacolato il raggiungimento di differenze relativamente all'outcome primario.

I linfociti T regolatori (Treg) e le altre cellule tollerogeniche che producono IL-10 sono presenti nella malattia di Kawasaki e più abbondanti durante la fase sub-acuta, suggerendo che queste popolazioni potrebbero contribuire alla natura auto-limitante di questa malattia. In uno studio su un subset di questi pazienti gli autori hanno dimostrato che infliximab non riduce il numero di questi subset.

Non sono descritti effetti avversi associati ad una singola somministrazione di infliximab dal momento che l'utilizzo di questo farmaco è autorizzato per trattamenti di lunga durata. Questo ed altri studi suggeriscono che la monosomministrazione di infliximab (5 mg/kg) è ben tollerata e sicura.

Nonostante l'associazione di infliximab al trattamento convenzionale non modifichi la frequenza di resistenza al trattamento, la somministrazione di infliximab è risultata sicura e ben tollerata, ha portato ad una maggiore riduzione nel punteggio Z relativo alla arteria coronarica antero-sinistra discendente prossimale, ha ridotto il numero di giorni di febbre e alcuni marker di infiammazione.

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

Parole chiave: malattia di Kawasaki, infliximab, studio clinico di fase 3

Riferimenti bibliografici

Tremoulet AH et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet pubblicato on line. February 24, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62298-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62298-9).

Daclatasvir + sofosbuvir in pazienti con infezione cronica da HCV già trattati o naive: uno studio in aperto

A cura del Dott. Domenico Motola

L'infezione cronica da virus dell'epatite C colpisce circa 170 milioni di individui nel mondo e rappresenta la causa principale di cirrosi e di carcinoma epatocellulare. La mortalità e la morbilità associati a questa infezione sono in continua crescita e, negli USA, il numero di decessi da infezione HCV ha superato quelli causati dal virus HIV. Non sono al momento disponibili alternative terapeutiche in quei pazienti che non rispondono alla terapia standard a base di interferone alfa + ribavirina in aggiunta ai nuovi telaprevir e boceprevir.

Obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza dell'associazione daclatasvir

(inibitore della replicazione virale) e sofosbuvir (inibitore della proteasi virale) con o senza ribavirina, in pazienti naive infettati dal genotipo 1, 2 o 3 del virus HCV o in pazienti con infezione da genotipo 1 che non hanno risposto al trattamento precedente con boceprevir o telaprevir.

Lo studio multicentrico, randomizzato, in aperto, per gruppi paralleli, è stato eseguito su 211 pazienti complessivi in 16 centri degli USA e in uno di Portorico ed è iniziato l'1 giugno 2011 con fine follow-up il 30 gennaio 2013.

I pazienti eleggibili dovevano avere un'età compresa tra 18 e 70 anni, affetti da epatite cronica C da genotipo 1, 2 e 3 con livelli di RNA virale di 100.000 UI/ml o superiori. L'assenza di cirrosi doveva essere documentata da esame bioptico nei 24 mesi precedenti o da valutazione di marker sierici di fibrosi. I pazienti già trattati dovevano manifestare una fallita risposta virologica durante o dopo il trattamento con telaprevir (alla dose di 750 mg per 3 volte al giorno) o boceprevir (alla dose di 800 mg per 3 volte al giorno), in aggiunta a peg-IFN alfa e ribavirina. Il fallimento virologico è stato definito come 1) mancata risposta (RNA virale rilevabile alla fine della terapia), 2) *breakthrough* (aumento del livello di RNA virale > 1 log₁₀ dal nadir, oppure livello di RNA virale quantificabile in un paziente con livello non rilevabile durante la terapia) e 3) ricaduta (RNA virale quantificabile al follow-up in un paziente con livello non rilevabile alla fine della terapia).

I principali criteri di esclusione riguardavano i pazienti che avevano sospeso la terapia con boceprevir e telaprevir per scarsa tollerabilità e la presenza di altre patologie epatiche croniche come la coinfezione da HCV e HBV.

I pazienti mai trattati sono stati assegnati in modo randomizzato nel rapporto 1:1:1 ai seguenti gruppi di trattamento: sofosbuvir per 1 settimana seguita da daclatasvir + sofosbuvir per 23 settimane (gruppi A e B), daclatasvir + sofosbuvir per 24 settimane (gruppi C e D) oppure daclatasvir, sofosbuvir e ribavirina per 24 settimane (gruppi E e F). I pazienti con infezione da genotipo 1 sono stati assegnati ai gruppi A, C ed E, mentre i pazienti con infezione da genotipo 2 e 3 ai gruppi B, D o F.

In accordo a un emendamento allo studio, sono stati arruolati altri 123 pazienti con infezione da genotipo 1 assegnati in rapporto 1:1 a daclatasvir + sofosbuvir, con o senza ribavirina per 12 settimane (gruppi G e H) o per 24 settimane (gruppi I e J, 41 pazienti che non avevano risposto alla terapia precedente con boceprevir e telaprevir).

L'obiettivo primario di efficacia dello studio era rappresentato dalla proporzione di pazienti con risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response, SVR*, livello di RNA virale inferiore a 25 UI/ml alla 12^a settimana dopo la fine del trattamento). Gli obiettivi secondari erano rappresentati dall'SVR a 4 e a 24 settimane dopo la terapia. Gli obiettivi di sicurezza riguardavano gli eventi avversi, la sospensione della terapia in studio per mancata tollerabilità e le anomalie degli esami di laboratorio di grado 3 e 4.

Sono stati arruolati complessivamente 221 pazienti di cui 44 con infezione da genotipo 2 e 3 e 167 da genotipo 1. Di questi ultimi, 126 erano naive e 41 già trattati in precedenza.

Il 91% dei pazienti naive con infezione da genotipo 2 e 3 appartenenti ai gruppi B, D ed F ha raggiunto l'obiettivo primario con un massimo del 100% nel gruppo D (trattati con sofosbuvir + daclatasvir per 24 settimane) e il 93% ha raggiunto l'obiettivo secondario a 24 settimane. Tra i pazienti naive con infezione da genotipo 1, il 98% in totale ha raggiunto l'obiettivo primario mentre il 95% ha raggiunto l'obiettivo secondario a 24 settimane. Tra i pazienti precedentemente trattati, tutti con infezione da genotipo 1, il 97% circa ha raggiunto l'obiettivo primario.

Solo un paziente con infezione da genotipo 3 ha avuto una ricaduta.

Gli effetti indesiderati maggiormente segnalati sono stati fatica, cefalea e nausea. Due casi hanno richiesto la sospensione del trattamento per fibromialgia e ictus. Altri effetti indesiderati gravi segnalati come singoli eventi sono stati colite, gastroenterite, ictus, ipopotassiemia, esacerbazione di psoriasi preesistente ecc. Le anomalie di laboratorio di grado 3 e 4 più frequenti hanno riguardato aumento dei livelli di glicemia e riduzione dei livelli di fosfati.

Il sofosbuvir in combinazione con il daclatasvir è stato associato ad un tasso elevato di risposta virologica sostenuta sia in pazienti mai trattati in precedenza sia in coloro che erano affetti da varianti virali resistenti agli inibitori della proteasi. Inoltre, si evidenzia una buona efficacia in quelle categorie di pazienti più resistenti alle terapie disponibili (infezione da genotipo 1a e 3,

etnia nera ecc). Il fallimento virologico è stato osservato raramente. In altri studi, nei gruppi trattati con vari regimi terapeutici con la ribavirina la risposta è stata più bassa. Nel presente studio non sono state evidenziate differenze rilevanti nei regimi terapeutici con o senza ribavirina, tuttavia la sua tossicità ematologica, la necessità della doppia somministrazione giornaliera e il suo alto potenziale teratogeno impongono ulteriori approfondimenti sulla possibilità di ometterla negli schemi terapeutici futuri.

La terapia orale combinata a base di daclatasvir + sofosbuvir, una volta al giorno, è stata associata ad una elevata risposta terapeutica in pazienti mai trattati e anche in pazienti con infezione da genotipo 1 resistenti alle terapie precedenti e per i quali non erano disponibili ulteriori linee di terapia.

Parole chiave: daclatasvir, sofosbuvir, infezione da HCV

Conflitti d'interesse

Studio sponsorizzato dalla Myers Squibb e dalla Gilead Sciences. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche.

Note

Gli autori non commentano i risultati in relazione alla natura in aperto dello studio, aspetto che andrebbe tenuto conto nella interpretazione dei risultati. Il sofosbuvir con il nome commerciale di Sovaldi® è stato autorizzato dall'EMA nel gennaio 2014 per il trattamento dell'infezione cronica da HCV in associazione a ribavirina con o senza interferone. Al momento non è ancora disponibile in Italia se non con programmi di uso compassionevole. Il daclatasvir è un farmaco sperimentale oggetto di numerosi studi clinici rintracciabili sul sito clinicaltrial.gov ed eudraCT. Il daclatasvir è presente in un programma europeo di uso compassionevole dal novembre 2013.

Riferimenti bibliografici

Sulkowski MS et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21.

La Disfunzione Erettile

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Studi epidemiologici indicano che la disfunzione erettile, ovvero la persistente incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione sufficiente per una soddisfacente prestazione sessuale, è un disturbo comune, che colpisce fino al 52% degli uomini di età compresa tra i 40 e i 70 anni ed è associata ad una ridotta qualità della vita.

È oggi riconosciuto che le patologie vascolari delle arterie del pene sono la causa più comune di disfunzione erettile (80% dei casi). Il sistema ossido nitrico – guanosin-3'5'-monofosfato ciclico (NO-cGMP) è importante per la dilatazione arteriosa e l'occlusione venosa, necessarie a raggiungere e mantenere l'erezione. Alterazioni nella vasodilatazione, per disfunzione endoteliale, sono presenti in soggetti con aterosclerosi e giocano un ruolo importante nella fisiopatologia della disfunzione erettile. Farmaci inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) impediscono l'inattivazione del cGMP per apertura dell'anello, determinano vasodilatazione e migliorano la funzionalità delle cellule endoteliali: ne risulta un trattamento molto efficace.

In questa review gli autori si sono posti l'obiettivo di analizzare la patogenesi, la fisiopatologia e, comparativamente, i differenti trattamenti della disfunzione erettile (DE).

La DE colpisce circa il 5% dei pazienti di 40 anni, il 10% di quelli di 60, il 15% di quelli di 70 ed il 30%-40% di quelli sopra gli 80 anni.

Le patologie vascolari del pene sono la causa più comune di DE organica e possono comportare diversi meccanismi fisiopatologici, tra cui alterazioni del flusso arterioso, compromissione della muscolatura liscia dei corpi cavernosi, ischemia cronica indotta da un'eccessiva contrazione della muscolatura liscia dei corpi cavernosi, fibrosi, disfunzione veno-occlusiva ed ipossia cronica o episodica. La disfunzione endoteliale sembra essere il denominatore comune in molti

casi di DE ed ogni condizione che possa danneggiare le funzioni endoteliali può provocare DE (fumo, ipertensione, profilo lipidico alterato, obesità e mancanza di esercizio). Altre cause possono essere il diabete mellito (più del 50% dei soggetti sviluppa DE nei 10 anni successivi alla diagnosi), danni neurologici (*i.e.* danno spinale, sclerosi multipla o complicazioni successive a chirurgia pelvica), disordini endocrinologici (*i.e.* ipogonadismo, iperprolattinemia), ed ipertrofia prostatica benigna. Altri fattori possono essere, infine, di tipo psicogeno (stress), psichiatrico (depressione) o effetti collaterali di alcuni farmaci (antipertensivi, antidepressivi). Un'accurata anamnesi ed un esame clinico approfondito sono necessari per la diagnosi differenziale di DE, per valutarne la gravità, determinarne l'origine (psicologica o organica), identificarne i fattori di rischio o le comorbidità, e valutare l'idoneità del paziente al recupero funzionale.

Diversi questionari sono stati sviluppati per valutare la DE oggettivamente. Uno, in forma di 5 brevi domande, è stato sviluppato dall'*International Index of Erectile Function* (IIEF; Cappelleri J.C. *et al.*, *Urology*, 54:346-51, 1999)

L'esame medico di un paziente affetto da DE dovrebbe includere un'analisi dei genitali esterni e della prostata, ed un'indagine vascolare ed endocrinologica. La chimica clinica dovrebbe considerare la concentrazione ematica mattutina di testosterone, glicemia e profilo lipidico a digiuno e, negli uomini al di sopra dei 50 anni, antigeni prostata-specifici (PSA). Altre analisi cliniche possono essere il *Colour Doppler Imaging* o il monitoraggio della rigidità notturna.

Viene sempre più riconosciuto che una diagnosi di DE possa avere un profondo impatto sulla qualità della vita del paziente e del relativo partner, e di come il suo trattamento possa far aumentare il senso di autostima e ridurre la depressione, migliorando quindi la qualità della vita stessa.

La terapia della DE si è evoluta molto negli ultimi 20 anni. Molti studi indicano che modifiche dello stile di vita possono già essere sufficienti per ridurre la DE. È noto che l'insorgenza di DE è associato a fattori di rischio per patologie coronariche, tanto che la sua diagnosi può essere utilizzata come un indicatore di una più generale condizione patologica cardiovascolare.

Per quel che riguarda la terapia psicosessuale, questa non può essere standardizzata a causa del differente livello di ansietà nei vari pazienti, e, generalmente, porta a buoni risultati solo a breve termine.

La più utilizzata terapia farmacologica, per il buon rapporto beneficio/rischio, si basa su inibitori della PDE5: sildenafil, tadalafil e vardenafil. La loro efficacia si assesta intorno al 65%-70% dei pazienti trattati ed è significativamente minore nei soggetti diabetici e prosectomizzati.

Dal punto di vista farmacocinetico, l'assunzione di cibi grassi rallenta l'assorbimento di sildenafil e vardenafil, ma non di tadalafil. Il picco plasmatico si ha ad 1h per sildenafil e vardenafil e a 2h per il tadalafil, mentre il tempo di emivita è 4-5h per i primi due farmaci e 17.5h per il terzo.

Dosi giornaliere di tadalafil (2.5, 5 e 10 mg) risultano comparabili per efficacia ed effetti collaterali con le dosi più alte, assunte *on-demand*, sia di tadalafil che di altri inibitori della PDE5, e può essere considerato come terapia di prima linea soprattutto negli uomini che sono impegnati in un rapporto continuativo o che considerano la spontaneità del rapporto sessuale un obiettivo chiave del trattamento. Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono mal di testa, vampate di calore, dispepsia, dolori muscolari, dolore alla schiena, e congestione nasale; risultano spesso deboli e si risolvono spontaneamente in 4-6 settimane, anche se, talvolta, è necessario cessare la terapia o cambiarla con un altro inibitore PDE5. Cecità e neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica sono risultate essere associate agli inibitori PDE5.

Gli inibitori delle PDE5 sono controindicate nei pazienti in cura con nitrati organici, nitroglicerina e isosorbide dinitrato. Non vi è evidenza di effetti dannosi diretti sul miocardio, e ci sono sempre più dati che indicano la capacità degli inibitori delle PDE5 di migliorare le funzioni endoteliali.

La terapia con iniezione intracavernosa (ICI) viene usata soprattutto per quei pazienti che non rispondono alla terapia orale. L'Alprostadil è risultato efficace nel 72.6% dei pazienti affetti da DE; gli effetti collaterali più comuni sono dolore nel sito di iniezione, fibrosi (che può portare talvolta allo sviluppo di noduli e incurvamento del pene) e, più di rado, priapismo (che può portare a danni ischemici irreversibili). La DE può essere trattata grazie anche a dispositivi (*vacuum constriction devices*), trattamenti chirurgici o impianti gonfiabili.

Alcune patologie possono provocare DE; tra queste vi è la malattia di Peyronie, che causa una curvatura del pene dovuta a fibrosi. Il 30%-40% dei pazienti con questa patologia incorre in DE e le cause scatenanti sembrano essere legate a problemi vascolari nella zona della fibrosi stessa. I trattamenti più indicati per questi soggetti sono o un impianto all'interno del pene o una terapia chirurgica che ne elimini la curvatura.

Altre condizioni che possono provocare DE sono l'insufficienza renale cronica, lesioni del pene, chirurgia pelvica, terapia con radiazioni ed ipertrofia prostatica benigna con sintomi nel tratto urinario distale.

La DE è una condizione comune ed è spesso associata ad una ridotta qualità della vita per chi ne soffre e per il partner. La DE è associata ad una varietà di fattori di rischio, compresi diabete mellito, ipertensione, dislipidemia e fumo di sigarette. La DE può essere la prima manifestazione di una generalizzata disfunzione endoteliale ed è un indicatore della salute cardiovascolare globale o di un'ischemia miocardica silente.

Il trattamento farmacoterapico della DE da solo o in combinazione con la terapia psicosessuale è efficace nel migliorare e/o ripristinare la funzione nella maggior parte dei pazienti.

Parole chiave: Disfunzione Erettile, Inibitori della PDE5, Review.

Conflitto di interessi: nessuno.

Riferimenti bibliografici

McMahon CG, A Erectile dysfunction. Intern Med J. 2014 Jan;44(1):18-26.

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 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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli)

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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