



Newsletter numero 164 dell' 01.04.2015

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

- Confronto degli effetti farmacodinamici di amlodipina vs. ranolazina sulla reattività piastrinica in pazienti con malattia coronarica stabile sottoposti a doppia antiaggregazione piastrinica
- Uso di antidepressivi e rischio di fibrillazione atriale cronica
- Utilizzo a lungo termine di ticagrelor in pazienti con un precedente infarto cardiaco
- Efficacia e sicurezza di alirocumab nel ridurre i livelli lipidici e gli eventi cardiovascolari
- Inibitori del fattore di necrosi tumorale rispetto alla terapia intensiva combinata con farmaci anti-reumatici convenzionali modificanti la malattia nell'artrite reumatoide confermata: studio TACIT, di non-inferiorità randomizzato e controllato
- I vaccini: una revisione della terapia immunitaria nella prevenzione e trattamento delle patologie

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Differenze sesso-specifiche nell'utilizzo di *stent* a rilascio di farmaco durante interventi coronarici percutanei in caso di infarto acuto del miocardio
- Esiti clinici ad un anno dall'intervento di sostituzione di valvola aortica transcateretere
- Come cambia l'utilizzo di strumenti nell'effettuazione del Decision Making in Clinica? Lo studio PEDRO (Pocketable Electronic Devices in Radiation Oncology)

Confronto degli effetti farmacodinamici di amlodipina vs. ranolazina sulla reattività piastrinica in pazienti con malattia coronarica stabile sottoposti a doppia antiaggregazione piastrinica*A cura del Prof. Domenico Motola*

Il clopidogrel è un antiaggregante piastrinico largamente utilizzato nei soggetti con patologie coronariche sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea. Esso è soggetto a variabilità farmacodinamica in una certa quota di pazienti con il conseguente aumento del rischio di recidiva aterotrombotica, compresa la trombosi dello stent. Tra le varie cause di variabilità nella risposta all'agente antiplastrinico, vanno evidenziate le interazioni tra farmaci che possono alterarne il metabolismo epatico. Il clopidogrel, infatti, è un pro-farmaco che viene attivato a metabolita farmacologicamente attivo a seguito di un processo in due fasi che coinvolge il CYP, in particolare il CYP3A4, coinvolto nella prima fase ossidativa. I farmaci che inibiscono tale enzima possono compromettere l'efficacia del clopidogrel. Dati precedenti hanno dimostrato che l'uso concomitante di calcio antagonisti e clopidogrel determina un aumento della reattività piastrinica. Tale rischio comporta la necessità di individuare altri trattamenti per il sollievo ischemico in pazienti con coronaropatie. La ranolazina è attualmente in uso clinico per il trattamento dell'angina cronica in monoterapia o in associazione ad altri farmaci; essa non dovrebbe interferire con il clopidogrel ma ad oggi non sono stati condotti studi specifici.

L'obiettivo dello studio è confrontare l'effetto dell'amlodipina vs. ranolazina sulla reattività piastrinica in pazienti trattati con clopidogrel.

Disegno dello studio

Studio randomizzato, prospettico, cross-over eseguito in pazienti con coronaropatia e randomizzati al trattamento con amlodipina vs. ranolazina. Lo studio ha arruolato soggetti di età compresa tra 18 anni e 80 anni, precedentemente esposti più di una stenosi coronarica significativa (> 80%) associata a evidenza oggettiva di ischemia miocardica, clinicamente stabili a seguito di angioplastica, in trattamento da oltre 30 giorni con ASA 100 mg/die e clopidogrel 75 mg/die. Tra i criteri di esclusione, ipersensibilità nota ad amlodipina o ranolazina, assunzione di potenti inibitori del CYP3A4 come itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, claritromicina ecc., esposizione a induttori del CYP3A4 e della glicoproteina P come rifampicina, fenitoina, erba di san Giovanni ecc., esposizione a simvastatina e ad antiaritmici di classe Ia, Ic e classe III ad eccezione dell'amiodarone, disturbi della funzionalità piastrinica o conta piastrinica < 150.000/ml, epatopatie, ipertransaminasemia, stenosi aortica, compromissione della funzione renale e altri. I pazienti eleggibili sono stati arruolati in rapporto 1:1 a un regime terapeutico a base di amlodipina 10 mg/die vs. ranolazina 750 mg/ 2 die per 15 giorni. Dopo la prima fase e una settimana di wash-out, i pazienti sono stati sottoposti in maniera cross-over ad altri 15 giorni di terapia. La reattività piastrinica è stata misurata al basale (T=0) e alla fine di ciascun periodo di 15 giorni (T=1 e T=2). Si è provveduto a registrare l'aderenza al trattamento e l'insorgenza di eventuali eventi avversi. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico competente e i pazienti partecipanti hanno firmato il consenso informato. La reattività piastrinica è stata valutata mediante il test *VerifyNow P2Y12*, secondo le istruzioni del produttore. Il test misura l'agglutinazione delle piastrine indotta dall'adenosina difosfato (ADP) in termini di incremento di trasmittanza e utilizza un proprio algoritmo per riportare i valori in termini di unità di reazione del P2Y (*P2Y reaction units*, PRU), ovvero di reattività piastrinica. Secondo un consenso di esperti, un'alta reattività piastrinica durante il trattamento (HPR) è stata definita come un valore di PRU > 208.

End-point

L'end-point primario ha valutato la reattività piastrinica alla fine dei due periodi di trattamento di 15 giorni. In linea con le raccomandazioni per l'esecuzione degli studi cross-over, gli effetti dei trattamenti sono stati valutati confrontando i parametri osservati nella popolazione complessiva dello studio esposta ad amlodipina vs. ranolazina indipendentemente dalla sequenza con cui i pazienti hanno ricevuto i due farmaci. L'ipotesi nulla era l'assenza di differenza tra i due trattamenti sull'effetto del clopidogrel. È stato calcolato che era necessario arruolare 193 pazienti per individuare una differenza del 15% nella media dei valori di PRU con

una potenza del 95% e un valore di alfa di 0,05. I risultati sono stati riportati come medie +/- DS per le variabili continue o frequenze percentuali per le variabili categoriche. Per l'end-point primario è stato utilizzato il t test mentre per le variabili categoriche è stato applicato il test esatto di Fisher.

Risultati

Dal gennaio 2012 al giugno 2013 sono stati valutati 567 pazienti, di cui 419 compatibili con i criteri di inclusione allo studio; 210 hanno firmato il consenso informato e hanno quindi partecipato allo studio. Gli effetti indesiderati si sono manifestati in 8 pazienti trattati con amlodipina (6 casi di edema periferico, uno di vertigini e uno di palpitazioni) e in 4 esposti a ranolazina (2 casi di vertigini, 1 di stipsi e 1 di fatica). Al basale, i livelli di PRU erano pari a 166 ± 64 . Dopo 15 giorni di trattamento, il confronto tra i gruppi ha dimostrato che la PRU dei pazienti trattati con amlodipina era significativamente superiore rispetto a quella dei trattati con ranolazina (182 ± 75 vs. 167 ± 64 , $p=0,028$). L'aumento della reattività piastrinica dopo esposizione ad amlodipina non si è tradotto in significative modifiche del tasso di HPR rispetto al basale. Infatti, l'HPR è stata individuata al basale in 69 pazienti (33%), mentre è stata osservata in 76 (36%) e in 63 pazienti (30%), rispettivamente tra coloro trattati con amlodipina e ranolazina. Da evidenziare che i pazienti senza HPR al basale non hanno manifestato incrementi significativi durante il trattamento con amlodipina e ranolazina, mentre coloro con HPR al basale hanno aumentato significativamente il valore dopo esposizione ad amlodipina ($p=0,001$) ma non con ranolazina ($p=0,701$).

Discussione

Le interazioni tra farmaci rappresentano un problema importante nella farmacoterapia cardiovascolare. Molti studi hanno preso in esame le interazioni del clopidogrel proprio perché le variazioni individuali nella risposta al farmaco possono avere importanti conseguenze negli esiti cardiovascolari, e il clopidogrel è tutt'ora tra gli antiaggreganti piastrinici più utilizzati. Il primo aspetto che emerge dal presente studio è che l'amlodipina, ma non la ranolazina, interferisce con l'effetto antiaggregante piastrinico del clopidogrel determinando un aumento della reattività piastrinica. Tuttavia, nonostante tale effetto, non è stato evidenziato nessun cambiamento statisticamente significativo in termini di PRU, a livello tale da aumentare il rischio di eventi aterotrombotici. Infine, le modifiche della reattività piastrinica indotte da amlodipina hanno riguardato solo i pazienti con HPR al basale, ma la rilevanza clinica di tale evidenza non è nota. L'amlodipina è utilizzata per il sollievo dei sintomi ischemici in soggetti con coronaropatia ed è spesso utilizzata in associazione ad altri farmaci cardiovascolari. Le diidropiridine subiscono biotrasformazione ad opera del citocromo P450, in particolare da parte del CYP3A4, quindi la somministrazione contemporanea con altri farmaci che seguono la stessa via metabolica potrebbe comportare variazioni della loro biodisponibilità. Il clopidogrel è un pro-farmaco attivato in particolare dal CYP3A4 e il grado di inibizione competitiva tra i due substrati dipende dalla loro affinità relativa per il sito di legame sul CYP3A4 e dalle loro concentrazioni relative. La concentrazione plasmatica del metabolita attivo del clopidogrel è molto bassa mentre le concentrazioni plasmatiche dei calcio antagonisti sono molto più alte. In aggiunta, l'amlodipina potrebbe avere un potente effetto inibitorio sul trasportatore della glicoproteina P che media l'assorbimento intestinale del clopidogrel. Ciò potrebbe determinare conseguenze cliniche rilevanti come già dimostrato da altre evidenze scientifiche. Per quanto riguarda la ranolazina, i risultati di questo studio evidenziano che le sue caratteristiche farmacologiche (debole inibitore del CYP3A4 moderato inibitore del CYP2D6 e della glicoproteina P) limitano la probabilità di una interazione farmacologica clinicamente significativa con il clopidogrel. Tra i limiti di questo studio, l'assenza di una analisi farmacocinetica e l'utilizzo di un solo test per la verifica della reattività piastrinica. Inoltre, lo studio ROMAN non è stato progettato per valutare esiti clinici, il che avrebbe richiesto una popolazione molto più ampia. Infine, si riconosce che la differenza in termini di PRU media tra i due trattamenti non è molto ampia, tuttavia deve essere considerata clinicamente rilevante dato che è stato dimostrato un incremento del 4% in eventi cardiaci (morte, infarto miocardico o trombosi dello stent) per ogni 10 unità di PRU in più.

In pazienti con malattia coronarica stabile in trattamento con doppia antiaggregazione piastrinica dopo applicazione di stent, la terapia concomitante con amlodipina ma non con

ranolazina, interferisce con l'effetto antiaggregante del clopidogrel. Le modifiche della reattività piastrinica indotte dall'amlodipina sono state osservate nei pazienti con HPR al basale, tuttavia le implicazioni cliniche di tale aspetto devono essere ulteriormente approfondite.

Parole chiave

Ranolazina, amlodipina, clopidogrel, interazioni tra farmaci, funzionalità piastrinica.

Conflitti d'interesse

D.J.A. dichiara numerosi conflitti di interessi. F.P, C.G, Ca.Ga., G.R., C.V., G.M. e F.R. dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Note

Il clopidogrel e l'amlodipina sono farmaci in commercio da decenni e sono altresì disponibili come equivalenti. La ranolazina, con il nome commerciale di Ranexa® è in commercio in Europa dal 2008. Lo studio clinico ROMAN (RanOlazine vs aMlodipine on platelet reactivity in stable patients with CAD treated with dual ANtiplatelet therapy) è stato registrato presso il sito www.clinicaltrials.gov con codice identificativo NCT01490255.

Riferimento bibliografico

F. Pelliccia, C. Greco, C. Gaudio, G. Rosano, C. Vitale, G. Marazzi, F. Rollini, D. J. Angiolillo. Comparison of the pharmacodynamic effects of ranolazine versus amlodipine on platelet reactivity in stable patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy. *The ROMAN (RanOlazine vs. aMlodipine on platelet reactivity in stable patients with CAD treated with dual ANtiplatelet therapy) study.* J Thromb Thrombolysis - DOI 10.1007/s11239-015-1203-9.

Uso di antidepressivi e rischio di fibrillazione atriale cronica

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La fibrillazione atriale cronica è la patologia più comune tra i disturbi del ritmo cardiaco. Questa condizione è stata associata con un aumento della morbilità e della mortalità. Evidenze precliniche hanno suggerito che i recettori della serotonina 5HT4 possano avere un ruolo nelle aritmie: la serotonina promuove, infatti, l'overload intracellulare di calcio e aumenta l'ampiezza della corrente delle cellule pacemaker If nei miociti atriali. Queste alterazioni sono potenzialmente aritmogene e potrebbero innescare la fibrillazione atriale. Inoltre, è stato osservata una maggiore concentrazione di mRNA codificanti i recettori 5HT4 in pazienti con fibrillazione atriale cronica. Gli antidepressivi esercitano il loro effetto terapeutico aumentando i livelli endogeni di serotonina e a causa di questo meccanismo, l'esposizione a lungo termine a questi farmaci potrebbe essere associato ad un più alto rischio di fibrillazione atriale cronica. L'associazione tra l'uso di antidepressivi e di altri disturbi del ritmo cardiaco, così come ictus ischemico (la conseguenza cardiovascolare più comune della fibrillazione atriale cronica) sono stati già indagati. Tuttavia, nessuno studio ha esaminato l'ipotesi elettrofisiologica.

L'obiettivo di questo studio è stato, quindi, di stabilire se l'uso di antidepressivi sia associato ad un aumento del rischio di fibrillazione atriale cronica.

Per lo studio è stata identificata una coorte di soggetti dal General Practice Research Database. Questa banca dati informatizzata contiene le cartelle cliniche complete di più di 13 milioni di persone (corrispondenti a circa il 8,4% della popolazione del Regno Unito) e ha arruolato più di 680 medici di medicina generale.

I soggetti dovevano avere un'età superiore ai 18 anni, aver ricevuto una nuova prescrizione di antidepressivo (agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropione, butriptilina, citalopram, clomipramina, desipramina, dosulepina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, flupentixolo, flufenazina/ fluvoxamina, imipramina, iprindolo, iproniazide, isocarboxazide, lofepramina, maprotilina, mianserina, mirtazapina, moclobemide, nefazodone, nortriptilina, paroxetina, fenelzina/protriptilina, reboxetina, sertralina, tranilcipromina, trazodone, trifluoperazina, trimipramina, triptofano, venlafaxina, viloxazina), e una pregressa diagnosi di

depressione e/o ansia registrate con una pratica up-to standard tra l'1 gennaio 1993 e il 31 dicembre 2010. I pazienti eleggibili dovevano essere stati inseriti nel database almeno un anno prima dell'ingresso nella coorte (data della prima prescrizione di antidepressivi) ed aver avuto un follow-up di almeno 6 mesi. Questo periodo è stato scelto in modo tale che la durata del trattamento fosse sufficientemente lunga da poter indurre fibrillazione atriale cronica.

Sono stati esclusi i soggetti con precedente diagnosi di fibrillazione atriale, patologie valvolari o sostituzione della valvola mitralica o aortica, tachiaritmia ventricolare, cardioversione, l'impianto di un defibrillatore cardiaco o pacemaker per fibrillazione atriale, arresto cardiaco, disturbi della conduzione congenita o cardiomiopatia avanzata, ictus, infarto cardiaco, ipertiroidismo, uso di anticoagulanti, e/o farmaci antiaritmici in qualsiasi momento prima dell'arruolamento.

Tutti i pazienti sono stati seguiti dalla prima prescrizione di un antidepressivo fino al primo dei seguenti eventi: una diagnosi incidente di fibrillazione atriale cronica (casi), morte per qualsiasi causa, il verificarsi di uno dei criteri di esclusione (ad eccezione delle procedure di impianto di un defibrillatore cardiaco, di un pacemaker o quelli per monitorare la fibrillazione atriale, fibrillazione parossistica e l'uso di anticoagulanti e/ o farmaci antiaritmici e ictus, a causa della loro relazione clinica con fibrillazione atriale), fine della registrazione presso il medico generico o alla fine del periodo di studio.

Tutti i casi di fibrillazione atriale cronica osservati durante il follow-up sono stati identificati utilizzando il codice Read (sistema di terminologia clinica standard utilizzato in Medicina Generale nel Regno Unito), e associati ad una specifica procedura chirurgica cardiaca o di monitoraggio e di intervento (monitoraggio della fibrillazione atriale, ECG che confermasse una diagnosi di fibrillazione atriale o flutter, impianto di pacemaker, ablazione percutanea transluminale, cardioversione esterna o chimica), così come a trattamenti farmacologici (anticoagulanti o farmaci antiaritmici).

I codici relativi agli interventi cardiaci per il trattamento di disturbi del ritmo (3 mesi dalla data della diagnosi) e di tutte le prescrizioni di un farmaco antiaritmico (1 mese dalla data della diagnosi) sono stati esaminati in relazione ad ogni evento di fibrillazione atriale cronica. La data di riferimento è stata definita come la data anteriore alla diagnosi di fibrillazione atriale cronica o ad una procedura chirurgica/interventistica o ad una terapia farmacologica associate alla fibrillazione atriale cronica. Per ogni caso di fibrillazione atriale cronica, sono stati selezionati fino a 10 controlli in modo casuale.

Per tutti i casi ed i controlli sono state ottenute tutte le prescrizioni di antidepressivi avvenute tra la data di ingresso e la data di riferimento. Per l'analisi primaria, l'esposizione è stata definita secondo 3 tempi di categorie di utilizzo: uso corrente, definito come l'ultima prescrizione nei 6 mesi precedenti la data di riferimento; uso recente, cioè l'ultima prescrizione nei 6-12 mesi precedenti la data indice; e utilizzo passato, definito come l'ultima prescrizione più di 12 mesi prima della data di riferimento.

Per le analisi secondarie, l'esposizione è stata definita in 3 modi. In primo luogo, è stato valutato il rischio di sviluppare l'evento tra i pazienti attualmente esposti a seconda della classe di antidepressivo: antidepressivi triciclici (TCA), inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), inibitori delle mono-amino-ossidasi (MAO), ed altri antidepressivi o combinazioni di essi. In secondo luogo, l'esposizione corrente è stata sub-classificata in 3 gruppi in base alla potenza di inibizione del reuptake della serotonina: elevata potenza (costante di dissociazione (K_d) < 1 nmol / L), potenza intermedia ($K_d = 1 - 10$ nmol/L), e bassa potenza ($K_d > 10$ nmol/L).

Infine, è stata studiata la durata di utilizzo, il grado di aderenza, e le singole molecole tra gli utilizzatori correnti di antidepressivi ad elevata potenza. La durata di ogni prescrizione è stata calcolata dal numero di compresse prescritte combinato con le istruzioni di dosaggio. È stata assunta una durata di 28 giorni quando non è stato possibile ricavare la durata dell'esposizione dalle informazioni disponibili. Per valori insolitamente bassi o alti della durata della prescrizione è stato assegnato un minimo di 7 o un massimo di 90 giorni di durata. Inoltre, è stato definito uso continuo anche quando la durata di una prescrizione si sovrapponeva alla data della successiva prescrizione, consentendo un "periodo di grazia" di 28 giorni tra le prescrizioni.

È stato assunto che, tra le prescrizioni sovrapposte, gli individui non abbiano completato l'assunzione della prima prescrizione prima di iniziare la seconda. Pertanto, la durata di utilizzo è stata calcolata sommando il numero totale di giorni prescritti. L'aderenza è stata espressa come percentuale di giorni coperti, ottenuta dividendo i giorni cumulativi di uso di farmaci per

la lunghezza del follow-up. Il grado di aderenza è stato classificato come percentuale di giorni coperti <80 o $\geq 80\%$.

Infine sono stati identificati dei potenziali confounder noti per essere associati con la fibrillazione atriale cronica che avrebbero potuto influenzare la scelta della terapia antidepressiva. Tra questi, le indicazioni di utilizzo (depressione, ansia, o entrambi) all'ingresso nella coorte, insufficienza cardiaca, ipertensione, diabete, BPCO e asma, tutti misurati in qualsiasi momento prima della data indice. L'uso eccessivo di alcol, l'abitudine al fumo e l'obesità ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) sono stati definiti come ultima registrazione prima della data indice. Le covariate includevano anche i farmaci prescritti all'interno di una finestra di tempo di 2 anni prima della data indice: antiipertensivi (alfa-bloccanti, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina-enzima, bloccanti il recettore dell'angiotensina, diuretici) statine, antinfiammatori, paracetamolo, agonisti beta2, corticosteroidi e altri farmaci respiratori.

Dato che tutti i membri della coorte avevano almeno 6 mesi di follow-up (e quindi nessun evento), il rischio è stato calcolato a partire 6 mesi dopo la prima prescrizione di antidepressivo. Il tasso grezzo di incidenza di fibrillazione atriale cronica è stato calcolato dividendo il numero di casi per il numero totale delle persone/anno di follow-up.

Un totale di 116125 nuovi utilizzatori di antidepressivi precedentemente diagnosticati per depressione e / o ansia ha incontrato i criteri di inclusione dello studio. Al momento dell'ingresso nella coorte, l'età media è stata di $43,5 \pm 16,2$ anni e la maggior parte dei pazienti era rappresentato da donne (67,5%). Le prescrizioni di antidepressivi sono state effettuate a causa di depressione (55%), ansia (44,6%) o entrambe (0,4%). Durante il follow-up sono stati identificati 1270 casi di fibrillazione atriale cronica, con un'incidenza globale di 1,6/1000 persone-anno. L'età media di insorgenza di fibrillazione atriale cronica era di $72,4 \pm 12,8$ anni nei casi e di $72,0 \pm 12,0$ per i rispettivi controlli; il 63,5% dei casi e dei controlli erano donne più della metà dei casi e dei controlli avevano avuto una prescrizione di antidepressivi per il trattamento dell'ansia. Un uso eccessivo di alcool è stato osservato maggiormente nei casi rispetto ai controlli, mentre non sono state osservate differenze nell'abitudine al fumo.

I casi presentavano maggiore probabilità di avere malattie cardiovascolari come scompenso cardiaco, ipertensione e diabete, o condizioni respiratorie croniche come l'asma e la BPCO e di conseguenza assumevano in maggior misura antiipertensivi, antiaritmici, antitrombotici, ipolipemizzanti, corticosteroidi e farmaci respiratori. Anche l'assunzione di FANS e paracetamolo è risultata superiore nei casi rispetto ai controlli.

Rispetto all'utilizzo passato di antidepressivi, il rischio di fibrillazione atriale cronica non è risultato aumentato sia nell'uso corrente ($RR = 0,98$) che in quello recente ($RR = 1,02$). Non è stata osservata, inoltre, nessuna associazione tra fibrillazione atriale cronica e uso corrente di SSRI ($RR=1,06$); TCA ($RR=0,93$) e altri antidepressivi ($RR=0,80$), così come rispetto alla potenza del farmaco.

L'uso corrente di antidepressivi ad elevata potenza era associato, seppur in maniera non significativa, ad un leggero aumento del rischio nel periodo di trattamento più corto (<12 mesi, $RR=1,26$; 12-24 mesi, $RR=1,22$ e >24 mesi, $RR=0,88$). In maniera simile, i pazienti non aderenti alla terapia hanno mostrato un maggior rischio, non significativo, di fibrillazione atriale cronica rispetto ai pazienti aderenti ($RR=1,23$ e $RR=0,73$, rispettivamente). Non sono state, inoltre, osservate differenze sostanziali tra le molecole analizzate individualmente.

L'uso di antidepressivi non appare associato ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale cronica, anche quando i farmaci vengono classificati in base alla loro potenza di inibizione del reuptake della serotonina.

Gli autori riportano alcuni punti di forza dello studio: l'utilizzo di un'ampia popolazione ha permesso di correggere i dati per un numero considerevole di confounder; usando una coorte di utilizzatori di antidepressivi si è evitato un fraintendimento di indicazione e sia l'esposizione che le covariate erano tempo-dipendenti. Infine, l'esposizione agli antidepressivi è stato prospetticamente registrato nel database eliminando la possibilità di recall bias e sono state eseguite diverse analisi di sensibilità i cui risultati sono risultati in linea con quelli dell'analisi primaria.

Tra i limiti segnalati: i casi di fibrillazione atriale cronica non sono stati formalmente convalidati. Tuttavia, il tasso di incidenza osservato in questa analisi è in linea con i dati della letteratura (tasso di incidenza: 1,2 per 1000 persone-anno). Inoltre, quando le analisi sono state limitate a casi che richiedevano monitoraggio o procedure / interventi chirurgici o terapia farmacologica, i risultati sono rimasti coerenti con quelli dell'analisi primaria. In secondo luogo, anche un tempo di esposizione di 6 mesi era biologicamente coerente con il periodo di tempo previsto di occorrenza di fibrillazione atriale cronica, non ci sono dati conclusivi al riguardo. Tuttavia, risultati simili sono stati ottenuti quando l'analisi è stata ripetuta utilizzando brevi esposizioni temporali di 2 e 3 mesi. Ancora, non è stata effettuata una analisi riguardante la dose in quanto non sempre il dosaggio assunto era stato inserito nel database e questo avrebbe potuto generare delle esposizioni non classificabili. Il problema è stato superato attraverso diverse analisi complementari per potenza, la durata, e la classe che hanno confermato l'assenza di rischio. Infine, il rischio è stato valutato sulla base di quanto riportato nel database assumendo che il soggetto assumesse ancora il farmaco.

Parole chiave: antidepressivi, fibrillazione atriale cronica, studio caso-controllo nidificato

Conflitto di interesse: diversi autori hanno ricevuto grant da diverse case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Lapi, F et al. The Use of Antidepressants and the Risk of Chronic Atrial Fibrillation. The Journal of Clinical Pharmacology, 55: 423 – 430, 2015.

Utilizzo a lungo termine di ticagrelor in pazienti con un precedente infarto cardiaco

A cura del Dott. Luca Gallelli

L'infarto miocardico acuto (IMA) è una patologia che interessa tutto il mondo e si conta che solo negli Stati Uniti circa 8 milioni di persone abbiano una storia di IMA. Pazienti con pregresso IMA sono ad alto rischio di reinfarto a causa di un incremento di attivazione piastrinica. L'aspirina riduce il rischio di IMA sia nei pazienti con sindrome coronarica acuta che in prevenzione secondaria. La cosomministrazione di un antagonista dei recettori P2Y12+aspirina riduce il rischio di eventi ischemici nel primo anno successivo alla sindrome coronarica acuta. Comunque non è stato chiarito il ruolo degli antagonisti dei recettori P2Y12 nella prevenzione secondaria a lungo termine.

In questo trials clinico multicentrico randomizzato in doppio-cieco placebo-controllato è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di ticagrelor, un antagonista dei recettori P2Y12, in aggiunta all'aspirina in prevenzione secondaria in pazienti dopo un episodio di sindrome coronarica acuta.

Lo studio ha coinvolto 1161 centri in 31 paesi.

I criteri di inclusione comprendevano: pazienti con età di almeno 50 anni e storia di IMA avvenuto entro 3 anni dall'arruolamento + uno dei seguenti fattori di rischio: età maggiore o uguale a 65 anni, diabete mellito in terapia farmacologica, un secondo precedente infarto, insufficienza renale cronica con creatinina <60mL/min.

I pazienti erano esclusi se utilizzavano un antagonista P2Y12, dipiridamolo, cilostazolo o un anticoagulante durante il periodo di studio, se presentavano pregressi sanguinamenti, o una storia di stroke ischemico o emorragico, una neoplasia del sistema nervoso centrale, anomalie vascolari intracraniche o se avevano avuto nei precedenti 6 mesi un sanguinamento gastrico o nei precedenti 30 giorni un intervento chirurgico maggiore.

I pazienti arruolati sono stati assegnati in modo casuale a un trattamento con ticagrelor 90 mg/bid, ticagrelor 60 mg/bid o placebo. Tutti i pazienti ricevevano un trattamento con aspirina ad una dose da 75 a 150 mg/die

L'end point primario era un end-point composito di morte cardiovascolare, IMA o stroke. L'end-point secondario era la morte cardiovascolare e la morte da tutte le cause.

L'end point primario di sicurezza era il sanguinamento maggiore. Altri end-point di sicurezza includevano l'emorragia intracranica, ed il sanguinamento fatale. Tali eventi si potevano verificare da subito dopo la prima dose ad una settimana dopo l'ultima dose.

Sono stati arruolati 21162 pazienti da Ottobre 2010 a Maggio 2013, tutti sono stati trattati con aspirina ed il dosaggio nel 97,3% dei casi era compreso tra i 75 ed i 100 mg.

Il 99% dei pazienti ha ricevuto almeno una dose di ticagrelor, mentre i pazienti che hanno abbandonato lo studio sono stati significativamente maggiori nel gruppo ticagrelor vs al gruppo placebo ($P < 0,001$), in particolare 32% nel gruppo ticagrelor 90 mg/bid, 28,7% nel gruppo ticagrelor 60 mg/bid, e 21% nel gruppo placebo

Il tempo medio di follow-up è stato di 33 mesi.

I risultati dello studio hanno documentato che il ticagrelor ha ridotto significativamente la mortalità – end-point composito – rispetto al placebo. A 3 anni la mortalità è stata del 7,85% nel gruppo ticagrelor 90 mg/bid, 7,77% nel gruppo ticagrelor 60 mg/bid e 9,04% nel gruppo placebo ($P = 0,008$ per ticagrelor 90 mg/bid vs placebo e $P = 0,004$ per ticagrelor 60 mg/bid vs placebo). La differenza di mortalità da tutte le cause era simile nei due gruppi di trattamento con ticagrelor. Inoltre, Nel gruppo 90 mg il rischio di un secondo evento cardiaco diminuisce del 15% , mentre si riduce del 16% nel gruppo 60 mg rispetto al gruppo placebo.

La frequenza di sanguinamento maggiore è stata maggiore nel gruppo ticagrelor (2,6% dose 90mg/bid e 2,3% alla dose di 60 mg/bid) rispetto al gruppo trattato con placebo (1,06%, $P < 0,001$). Infine, la frequenza di emorragia intracranica o sanguinamento fatale è stata simile nei tre gruppi (ticagrelor 90 mg/bid: 0,63%; ticagrelor 60 mg/bid 0,71%, placebo 0,60%).

I pazienti trattati con ticagrelor hanno presentato entro i 3 anni dispnea che è stata significativamente maggiore rispetto al gruppo trattato con placebo ($P < 0,001$).

Dai risultati dello studio, si evince che, in pazienti con recente IMA, il trattamento con Ticagrelor alla dose di 90 mg/bid e di 60 mg/bid in aggiunta alla bassa dose di aspirina riduce la mortalità cardiovascolare, l'IMA o lo stroke ma aumenta il rischio di sanguinamento maggiore.

Parole chiave: Ticagrelor; aspirina; IMA.

Conflitto di interessi: Gli autori non sembrano avere conflitto di interessi.

Lo studio è stato sponsorizzato dall'azienda farmaceutica Astra Zeneca.

Riferimenti bibliografici

Bonaca et al. *Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction*. *N Engl J Med*. 2015 Mar 14.

Efficacia e sicurezza di alirocumab nel ridurre i livelli lipidici e gli eventi cardiovascolari

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Gli anticorpi monoclonali leganti PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) hanno mostrato grande efficacia nel ridurre i livelli di LDL (low density lipoprotein) nei pazienti in trattamento con statine. Negli studi di fase 2, alirocumab (anticorpo monoclonale anti PCSK9) ha diminuito i livelli di colesterolo LDL del 40-70% e questi risultati richiedono una ulteriore conferma con studi clinici comprendenti una popolazione più numerosa ed una durata di tempo superiore alle 12 settimane. Vengono qui riportati i risultati dello studio ODYSSEY LONG TERM (Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy) dove sono stati randomizzati a ricevere alirocumab (150 mg ogni 2 settimane) per 78 settimane pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari trattati con statine alla massima dose tollerata ed altri eventuali farmaci ipolipemizzanti.

Lo studio ODYSSEY LONG TERM è stato disegnato appositamente per valutare l'efficacia e la sicurezza a medio-lungo termine della terapia con alirocumab nel ridurre i livelli di colesterolo LDL e gli eventi cardiovascolari maggiori.

Lo studio clinico ODYSSEY LONG TERM di fase 3, randomizzato, controllato, in doppio-cieco ed a gruppi paralleli è stato condotto in 320 centri presenti in 27 nazioni grazie al finanziamento di Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals, le quali hanno scritto il protocollo dello studio insieme allo *steering committee*. Lo studio è stato successivamente approvato da ogni centro partecipante e con il consenso informato firmato da ogni singolo paziente arruolato.

Lo studio ha incluso pazienti adulti (≥ 18 anni) con eterozigosi per l'ipercolesterolemia familiare (valutati per criteri clinici o genotipizzazione) o con malattia coronarica o rischio coronarico equivalente, aventi colesterolo LDL maggiore di 70 mg/dl (1.8 mmol/l) al momento dello screening iniziale. Tutti i pazienti dovevano essere in trattamento con statine ad alte dosi o alla massima dose tollerata, più eventuali altre terapie ipolipemizzanti da almeno 4 settimane (6 settimane per i fibrati) da continuare nel corso dello studio.

Dopo 3 settimane di screening, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati 2:1 a ricevere alirocumab o placebo somministrati come singola iniezione sottocutanea da 1 ml ogni 2 settimane per 78 settimane. Tutti i pazienti sono stati inoltre educati a seguire una dieta stabile (Therapeutic Lifestyle Changes diet) come indicata dal Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program. La valutazione della sicurezza è stata effettuata in settimane prestabilite nel corso della terapia ed 8 settimane dopo la fine del periodo in doppio cieco (86° settimana).

Come end point primario di efficacia è stato valutato il cambiamento percentuale dei livelli di colesterolo LDL alla 24° settimana rispetto alla baseline, analizzato secondo l'*intention-to-treat*. Gli end point secondari sono stati la valutazione della riduzione dei livelli percentuali di LDL nel corso della terapia e di altre variabili lipoproteiche quali i livelli di trigliceridi e lipoproteina A analizzati con un modello imputazionale multiplo seguito da regressione di robustezza.

Gli end points di sicurezza analizzati descrittivamente includevano gli eventi avversi (classificazione MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities) quali sintomi, anomalie biochimiche o di segni vitali o all'elettrocardiogramma e gli eventi cardiovascolari avvenuti dopo la prima iniezione fino a 10 settimane dall'ultimo trattamento. È stata pure effettuata un'analisi post hoc per comparare la frequenza di eventi cardiovascolari maggiori tra i due gruppi usando come end points compositi i casi di morte e richiedenti ospedalizzazione, tramite il modello di rischio proporzionale di Cox.

L'end point primario è stato analizzato in base all'*intention-to-treat* e i dati mancanti sono stati stimati utilizzando il modello ad effetti misti per misure ripetute.

In totale sono stati arruolati 2341 pazienti (1553 nel gruppo alirocumab e 788 nel gruppo placebo), bilanciati per caratteristiche demografiche e cliniche. L'età media dei pazienti è stata di 60 anni, 37.8% erano donne; il 68.9% avevano presentato un pregresso evento coronarico e 17.7% presentavano eterozigosi per l'ipercolesterolemia familiare. Il 46.8% dei pazienti stava ricevendo terapia ad alte dosi di statine ed il 28.1% aveva un'altra terapia ipolipemizzante concomitante. I valori basali medi di LDL erano di 122 mg/dl (3.2 mmol/l).

L'esposizione media al farmaco è stata di 70 settimane, con un'aderenza media al trattamento del 98.0% e 97.6% e una durata di follow up media di 80.9 e 80.1 settimane nei gruppi trattati rispettivamente con alirocumab e placebo.

Si è osservata una riduzione media dei livelli di LDL del 61.0% alla 24° settimana nel gruppo trattato con alirocumab rispetto allo 0.8% nel gruppo placebo ($p < 0.001$). I livelli medi di LDL alla 24° settimana erano rispettivamente di 48 mg/dl (1.2 mmol/l) e 119 mg/dl (3.1 mmol/l) con una riduzione consistente dei livelli di LDL rispetto al basale dalla 4° alla 78° settimana di trattamento nel gruppo trattato con alirocumab, anche se la diminuzione percentuale è stata leggermente superiore alla 24° settimana rispetto alla 78° (61.0% vs 52.4%), probabilmente influenzata in parte dalle poche interruzioni premature del trattamento. Sono stati raggiunti i livelli target di colesterolo < 70 mg/dl nel 79.3% dei pazienti trattati con alirocumab alla 24° settimana rispetto all'8.0% del gruppo placebo ($p < 0.001$).

Nell'analisi dei sottogruppi è stata riscontrata una differenza di cambiamenti percentuali di livelli di LDL valutati alla 24° settimana in base ai livelli basali di PCSK9, con maggiori riduzioni

nei pazienti presentanti alti valori di PCSK9, mentre pazienti con alti valori di LDL basali hanno mostrato minori cambiamenti percentuali in corso di terapia.

Il gruppo trattato con alirocumab ha inoltre mostrato una riduzione dei livelli di colesterolo non-HDL (-52.3%), apolipoproteina B (-54.0%), colesterolo totale (-37.5%), lipoproteina(a) (-25.6%) e trigliceridi (-17.3%) ed un aumento modesto di colesterolo HDL (4.6%) ed apolipoproteina A1 (2.9%), tutti con una significatività statistica ($p < 0.001$).

I due gruppi hanno avuto un numero simile di eventi avversi (81.0% con alirocumab vs 82.5% con placebo) che hanno portato all'interruzione della terapia rispettivamente nel 7.2% e 5.8% dei trattati. Alirocumab ha causato un numero maggiore di reazioni nel sito di iniezione (5.9% vs. 4.2%) mialgie (5.4% vs. 2.9%), eventi neuro-cognitivi (1.2% vs. 0.5%), ed oftalmologici (2.9% vs. 1.9%). Sono stati riportati rari casi di eventi neurologici e allergici gravi in entrambi i gruppi di studio. La terapia non ha influenzato lo svilupparsi di eventi avversi in pazienti con diabete e le variazioni dei livelli di aminotransferasi e creatinichinasi sono state non comuni e di pari entità nei due gruppi.

Il 37.1% dei pazienti trattati con alirocumab ha avuto due analisi dei livelli di LDL consecutive con valori inferiori a 25 mg/dl, senza però associarsi ad un relativo aumento di eventi avversi. Inoltre i livelli di vitamina E e K sono scesi sotto il limite inferiore di normalità maggiormente nel gruppo trattato con l'anticorpo monoclonale, senza però sintomi clinicamente rilevanti.

Eventi cardiovascolari di qualsiasi entità sono stati riscontrati nel 4.6% dei trattati con alirocumab, rispetto al 5.1% nel gruppo placebo. Nell'analisi post-hoc, sono stati osservati eventi cardiovascolari maggiori nell'1.7% dei pazienti trattati con alirocumab rispetto al 3.3% del gruppo placebo (HR 0.52, 95% CI 0.31-0.90, $p = 0.02$). Inoltre le due curve di incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari sembrano divergere nel corso della terapia.

Lo studio clinico ODYSSEY LONG TERM ha arruolato 2341 pazienti ad alto rischio cardiovascolare a ricevere l'inibitore di PCSK9 alirocumab o placebo. L'anticorpo monoclonale si è dimostrato superiore nel ridurre i livelli di colesterolo LDL di 62 punti percentuali a 24 settimane, mantenendo l'effetto per tutte le 78 settimane di terapia. Inoltre nell'analisi post hoc si è evidenziata una riduzione degli eventi cardiovascolari.

Nello studio clinico ODYSSEY LONG TERM, l'inibitore di PCSK9 alirocumab ha ridotto i livelli di colesterolo LDL di 62 punti percentuali rispetto al placebo nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare trattati con statine alla massima dose con o senza altri ipolipemizzanti.

L'efficacia è stata simile in tutti i vari sottogruppi e consistente per le 78 settimane di trattamento. Si è osservata anche una riduzione dei livelli di lipoproteina(a) di 26 punti percentuali, consistenti con i precedenti risultati degli studi clinici di fase 2.

Gli eventi avversi più comuni con alirocumab rispetto al placebo sono stati reazioni nel sito di iniezione, mialgia, disordini neuro-cognitivi, specie disturbi di memoria e disturbi oftalmologici. La terapia non ha mostrato particolari effetti sul possibile sviluppo o peggioramento del diabete e sui livelli di aminotransferasi e creatinichinasi rispetto al placebo. Tali effetti avversi non sono stati maggiori nel sottogruppo con LDL inferiori a 25 mg/dl in almeno due successive rilevazioni nel corso della terapia.

Nell'analisi post hoc di sicurezza, gli eventi cardiovascolari maggiori fatali e non sono risultati minori del 48% nel gruppo trattato con alirocumab ($p = 0.02$), anche se includendo tutti gli eventi cardiovascolari (quali ospedalizzazioni per scompensi cardiaci e rivascolarizzazioni coronariche per ischemia) non si sono notate differenze significative.

Lo studio presenta alcuni limiti che vanno considerati. Pure essendo il più lungo studio clinico con terapia basata su questo inibitore di PCSK9, la durata di osservazione è relativamente breve considerata la cronicità della patologia trattata. Inoltre la valutazione degli eventi neuro-cognitivi è limitata dall'assenza di test specifici stabiliti nel disegno dello studio. Infine gli eventi cardiovascolari osservati sono stati relativamente pochi e questo limita la robustezza e la confidenza dei dati ottenuti. Un successivo studio clinico, l'ODYSSEY OUTCOMES (ClinicalTrials.gov, NCT01663402) supererà parte delle limitazioni, arruolando circa 18'000 pazienti valutandoli per un periodo di 5 anni.

Parole chiave: inibitori PCSK9, colesterolo LDL, studio clinico randomizzato, efficacia e sicurezza.

Conflitto di interessi: Lo studio clinico è stato supportato da Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals. Gli

stessi sponsor hanno finanziato Prime Medica per garantire l'assistenza editoriale.

Riferimenti bibliografici

Robinson JG¹, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, Shahawy ME, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015 Mar 15. [Epub ahead of print]

Inibitori del fattore di necrosi tumorale rispetto alla terapia intensiva combinata con farmaci anti-reumatici convenzionali modificanti la malattia nell'artrite reumatoide confermata: studio TACIT, di non-inferiorità randomizzato e controllato

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale, anti-TNF, sono stati approvati dalle linee guida internazionali per il trattamento dell'artrite reumatoide sulla base dei risultati favorevoli di trial clinici sull'efficacia, di studi osservazionali sulla sicurezza e di modelli economici per giustificarne la spesa in pazienti resistenti al metotrexate.

Tuttavia, alla luce del sostanziale impatto degli anti-TNF sulla spesa internazionale, le commissioni sanitarie preferirebbero alternative a più basso costo senza svantaggi per i pazienti.

Il presente studio ha valutato l'ipotesi che la strategia combinata dei farmaci di sintesi modificanti la malattia (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs, DMARDs) raggiunga risultati non inferiori della terapia a base di farmaci biologici anti-TNF ma a costi più bassi.

TACIT (*Tumour Necrosis Factor Inhibitors Against Combination Intensive Therapy*), studio di non inferiorità multicentrico *open label* randomizzato a due braccia, ha reclutato in 24 cliniche reumatologiche in Inghilterra uomini e donne di età > 18 anni che, in accordo ai 1987 criteri di classificazione dell'artrite reumatoide e ai criteri NICE per iniziare la terapia con i farmaci biologici, erano affetti dalla malattia da oltre un anno. I criteri NICE comprendono un punteggio dell'attività della malattia per 28 articolazioni >5,1, calcolato due volte a più di un mese di distanza dal trattamento con metotrexate e un DMARD. Sono stati esclusi i pazienti che non potevano o non volevano dare il consenso informato, quelli che non avevano avuto risultati positivi o presentavano controindicazioni a tutte le terapie combinate di DMARDs (inclusa una possibile gravidanza), quelli con controindicazioni agli anti-TNF, che soffrivano di gravi malattie concomitanti, o in trattamento con corticosteroidi ad alto dosaggio (>10 mg di prednisolone).

Lo studio ha confrontato due strategie di trattamento nei pazienti che hanno completato le procedure di screening locali per il trattamento con anti-TNF, tra cui lo screening per la tubercolosi. Per il monitoraggio sulla sicurezza sono state seguite le linee guida nazionali. Il trattamento è stato indicato dalle variazioni mensili del punteggio di attività della malattia per 28 articolazioni. I trattamenti, alle dosi standard, come richiesto, includevano analgesici non-oppioidi, farmaci anti-infiammatori non-steroidi, acido folico (5mg/settimana) con metotrexato, farmaci per l'osteoporosi (tipo alendronato e calcio/vitamina D) con glucocorticoidi e steroidi intra-articolari.

L'outcome primario era il punteggio del questionario sulla valutazione dello stato di salute a 12 mesi. I punteggi sono stati misurati inizialmente al basale, a 6 e a 12 mesi. Il questionario valutava i cambiamenti circa la capacità del paziente di svolgere alcune funzioni basali come vestirsi e prepararsi, alzarsi, mangiare, camminare, avere cura della propria igiene, raggiungere, afferrare, e impegnarsi in faccende o attività. Il punteggio di ogni singola domanda variava da 0 (senza alcuna difficoltà) a 3 (in grado di farlo), così come il punteggio totale (0 = migliore; 3 = peggiore).

Gli outcome secondari includevano la valutazione a sei mesi della qualità di vita, del danno erosivo articolare e dell'impatto economico. Le misurazioni erano effettuate tramite la scala *EuroQol* a 5 dimensioni (EQ5D-3L), il *Medical Outcomes Study short form 36* (SF-36) e le radiografie di mani/polsi e piedi. Un osservatore esperto, non a conoscenza del trattamento,

leggeva le radiografie digitali alla fine dello studio e assegnava un punteggio in base al metodo Larsen modificato. I costi (per il 2010/11 in sterline) sono stati valutati dal punto di vista sanitario e di assistenza sociale e sono stati duplicati al fine di rappresentare il periodo di 6 mesi prima di ogni valutazione.

È stata valutata mensilmente l'attività della malattia registrando il numero di articolazioni dolenti e gonfie (su 28 articolazioni), la VES, la valutazione globale dell'attività della malattia dei pazienti (su scala analogica visiva) e il punteggio dell'attività della malattia su 28 articolazioni. Mensilmente sono stati registrati la sospensione del trattamento o dello studio insieme ai dettagli su farmaci e di eventi avversi.

Tra settembre 2008 e dicembre 2010, 432 pazienti sono stati sottoposti allo screening, dei quali 214 sono stati randomizzati e 205 sono stati trattati. Di questi 205 pazienti trattati, 147 (72%) hanno completato il trattamento in 12 mesi, 16 (8%) sono stati persi al follow-up, 42 (20%) hanno interrotto il trattamento: 16 (8%) pazienti a causa di reazioni avverse (10 in trattamento con DMARDs, 6 in trattamento con farmaci anti-TNF), 5 (2%) a causa della progressione della malattia (1 e 4, rispettivamente) e 37 (18%) per altri motivi (21 e 16, rispettivamente).

Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale erano simili tra i gruppi di pazienti trattati. Prima della randomizzazione tutti i pazienti avevano ricevuto due DMARDs, 62 ne avevano ricevuto tre, 77 erano in trattamento con combinazioni di due o più DMARDs, 24 con prednisone (dose media 4 mg/die, range 1-7mg).

Nel gruppo randomizzato alla terapia con DMARDs, la combinazione principale iniziale era metotrexate e leflunomide (62 pazienti). La maggior parte dei pazienti hanno ricevuto due o tre farmaci; 10 hanno ricevuto quattro o cinque farmaci, anche se non contemporaneamente. 46 pazienti sono stati trattati con anti-TNF dopo sei mesi, mentre 43 hanno iniziato in media dopo nove mesi. Ventisette pazienti hanno ricevuto i corticosteroidi. Farmaci non considerati nel presente studio sono stati utilizzati da 88 pazienti nei primi sei mesi e da 90 nel secondo semestre.

Nel gruppo randomizzato a farmaci anti-TNF, il farmaco biologico maggiormente utilizzato era adalimumab (58 pazienti). Dopo sei mesi, 16 pazienti hanno ricevuto un altro farmaco anti-TNF. Diciannove pazienti hanno assunto corticosteroidi. Farmaci non compresi in questo studio sono stati utilizzati da 94 pazienti nei primi sei mesi e da 91 nel secondo semestre.

Entrambi i gruppi presentavano una minore disabilità, evidenziata dalla riduzione dei risultati dei loro questionari di valutazione della salute. In media i pazienti trattati con farmaci anti-TNF hanno mostrato una riduzione pari a -0,30 (IC 95% -0,42 a -0,19) mentre quelli trattati con DMARDs di -0,45 (-0,55 a -0,34), indicando quindi un risultato favorevole per la terapia con questi ultimi.

Relativamente agli outcome secondari, entrambi i gruppi hanno evidenziato un miglioramento della qualità della vita, come indicato dall'aumento dei punteggi del EQ5D-3L e del SF-36, e un miglioramento della progressione di alcune erosioni articolari, come evidenziato dal punteggio del metodo Larsen*. Dal confronto tra i due trattamenti è emerso un vantaggio della terapia con DMARDs in termini di EQ5D-3L e di SF-36 (componente fisica) e del metodo di Larsen e un vantaggio della terapia a base di farmaci anti-TNF sulla componente psichica del questionario SF-36. I risultati sono stati confermati nell'analisi corretta per le caratteristiche al basale e demografiche.

Rispetto al trattamento con farmaci anti-TNF, la spesa per la cura della salute e dello stato sociale era ridotta in media di 3.615 sterline nei primi 6 mesi e di 1.930 dai 6 ai 12 mesi con la terapia con DMARDs.

L'attività della patologia si è ridotta in entrambi i gruppi, ma complessivamente nell'intero periodo di studio, la riduzione è stata più evidente nel gruppo trattato con farmaci anti-TNF.

I pazienti in trattamento con DMARDs per tutta la durata dello studio e quelli che invece hanno cambiato terapia passando a farmaci anti-TNF, non hanno mostrato differenze relativamente a tutti gli esiti dopo 12 mesi, mentre a sei mesi coloro che hanno cambiato trattamento hanno presentato un punteggio maggiore dei questionari sulla valutazione della salute e sull'attività della patologia.

Relativamente alle misure di sicurezza, gli eventi avversi erano più frequenti nel gruppo trattato con DMARDs (635 vs. 465). Tuttavia, le infezioni in generale si sono manifestate più frequentemente nei pazienti in trattamento con i farmaci anti-TNF (54 vs. 30).

In conclusione, in pazienti con artrite reumatoide, il trattamento con DMARDs ha raggiunto ad un anno gli stessi esiti di non inferiorità del trattamento con farmaci anti-TNF approvato dal NICE. Entrambe le strategie terapeutiche hanno comportato un miglioramento della qualità della vita e una progressione minima delle erosioni a fronte di un costo inferiore della terapia con DMARDs rispetto a quella con farmaci anti-TNF.

Nella valutazione dei risultati dello studio devono essere considerate alcune limitazioni. In primo luogo, molti pazienti eleggibili non hanno partecipato allo studio soprattutto per mancanza di consenso. Tuttavia, sebbene i pazienti non consenzienti potrebbero avere dato risposte differenti rispetto ai partecipanti, i livelli di partecipazione sono simili ad altri studi precedenti. Inoltre, non è stato possibile mantenere un dosaggio standard per il trattamento a base di DMARDs. Il trial non è stato realizzato in doppio-cieco a causa dei parecchi trattamenti utilizzati. Tuttavia, i questionari sono stati completati direttamente dai pazienti, all'oscuro del trattamento e non influenzati dal medico.

Riferimento bibliografico

Scott D et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ* 2015;350:h1046 doi: 10.1136/bmj.h1046.

Note:

**Metodo di Larsen: è una scala a punteggio utilizzata per determinare l'entità dei cambiamenti radiografici causati dall'artrite reumatoide. I punteggi della scala valutano lo spazio tra le articolazioni, i contorni ossei, ed il livello di erosione.*

I vaccini: una revisione della terapia immunitaria nella prevenzione e trattamento delle patologie

A cura del Dott. Vincenzo Urso

Poche scoperte mediche del ventesimo secolo sono state talmente importanti quanto lo sviluppo di vaccini ed antibiotici. Mentre la maggior parte dei vaccini utilizzati correntemente sono costituiti o da virus/batteri inattivati o proteine purificate o tossine inattivate, i vaccini coniugati si ottengono dalla combinazione di antigeni glucidici debolmente immunogenici a proteine fortemente immunogeniche. I vaccini coniugati, possiedono il vantaggio di permettere l'immunizzazione di bambini anche di età inferiore a due anni i quali non hanno ancora raggiunto l'età in cui i linfociti T si attivano in risposta ad antigeni glucidici liberi. Lo sviluppo di farmaci antibiotici è stato recentemente oggetto di preoccupazione a causa della presenza di resistenze batteriche su scala globale e della mancanza di nuove molecole antibatteriche, per cui sono numerose le ricerche di soluzioni mediante interventi che coinvolgono sia il settore pubblico che privato. Sebbene il principale scopo della ricerca e sviluppo di vaccini sia quello immuno-profilattico vi è un crescente interesse riguardo il loro utilizzo in altri settori come l'immunoterapia oncologica e l'immunoterapia delle dipendenze.

In questo lavoro sono stati analizzati gli aspetti riguardanti lo sviluppo dei vaccini e le differenze tra questo settore e quello riguardante lo sviluppo di terapie farmacologiche anti infettive. Sono stati inoltre analizzati gli aspetti più importanti dei molteplici stadi di sviluppo dei vaccini e dell'evoluzione dei processi regolatori che influiranno sulla futura innovazione dello sviluppo di vaccini terapeutici utilizzabili per un ampio spettro di patologie.

La maggior parte dei vaccini del ventesimo secolo veniva scoperta e sviluppata empiricamente, utilizzando patogeni attenuati, sub unità immunogeniche, proteine dei patogeni o tossine. Tale metodo "classico" ha avuto successo nello sviluppo di vaccini efficaci contro alcuni patogeni ma non tutti i patogeni. Oggi si sa che la maggior parte dei fallimenti di alcuni candidati vaccini sono dovuti alla impossibilità di traslazione dell'immunità indotta dal vaccino, osservata nell'animale, all'uomo. Allo scopo di identificare potenziali antigeni, che possono funzionare da

vaccini, vengono attualmente utilizzate numerose tecniche: genetiche, genomiche, genomiche funzionali e proteomiche. Queste tecnologie vengono utilizzate allo scopo di ottenere vaccini coniugati a proteine, vaccini a DNA, vaccini ricombinanti e vaccini costituiti da epitopi. Alcuni programmi di ricerca utilizzano la metodica della "vaccinologia-inversa" mediante la quale il genoma del patogeno viene analizzato allo scopo di identificare potenziali tratti antigenici. Recenti approcci terapeutici, nel settore dello sviluppo di vaccini, stanno dando sempre maggiore importanza all'utilizzo di vettori attivi di antigeni. A tale fine, risulta frequente l'utilizzo di vettori virali appartenenti alla famiglia degli adenovirus. Questi virus a DNA lineare, hanno la caratteristica di infettare un ampio numero di cellule dell'ospite determinandone l'espressione di diversi geni, senza tuttavia integrare il loro materiale genetico con quello della cellula ospite. Grazie alla loro antigenicità ed alla capacità di infettare cellule dendritiche, questi vettori possono stimolare la risposta immune aspecifica e la secrezione di citochine e chemochine infiammatorie. Tali proprietà rendono i vettori virali dei forti potenziatori dell'immunità umorale e cellulo-mediata. Nella ricerca clinica, il principale adenovirus vettore, Ad5, è stato utilizzato per permettere l'espressione di antigeni in un potenziale vaccino per l'HIV, tuttavia i due trials clinici MRKAd5 e l'HVTN505 non hanno dimostrato una efficacia clinica nei confronti dell'infezione da HIV. Altri esempi di vettori virali sono gli alfavirus i quali sono costituiti da RNA a singola elica a senso positivo. Alcuni di questi come il Ross River virus o il Sindbis virus sono stati utilizzati in studi finalizzati alla formulazione di vettori virali in terapie geniche. Allo stesso modo dello sviluppo clinico di molecole farmacologiche, l'obiettivo primario di un programma di sviluppo di un vaccino è rappresentato dal raggiungimento di obiettivi di sicurezza e tollerabilità del prodotto negli animali, ottenuto questo, il prodotto può successivamente essere testato sugli umani. Nella fase I della sperimentazione clinica, l'obiettivo primario è rappresentato dalla determinazione della tollerabilità e sicurezza del vaccino assieme ad una iniziale valutazione della immunogenicità della vaccinazione nelle diverse dosi ed in diversi intervalli. Questi studi in genere coinvolgono meno di 200 volontari sani e possono essere randomizzati e placebo controllati. Nel caso di vaccini destinati ad un uso pediatrico questi vengono precedentemente testati su adulti allo scopo di valutarne prima la sicurezza. Una volta ottenuta una certa quantità di dati di sicurezza si passa a studi di fase II tramite i quali vengono stabilite le dosi di vaccino ottimali ed efficaci. Nelle fasi successive verranno condotti dei trials clinici finalizzati a stabilire la capacità di un vaccino di prevenire o ridurre l'incidenza di una determinata patologia o di prevenire le complicanze associate ad una specifica malattia in una popolazione target, allo scopo di permettere il successivo utilizzo in tale popolazione. Tali studi coinvolgono fino a 10.000 soggetti e possono durare anche più di quattro anni per completarsi. Dal punto di vista regolatorio, l'immissione sul mercato di un nuovo vaccino necessita la concessione di Licenza Biologica la quale viene ottenuta dopo avere dimostrato dati di efficacia e sicurezza in trials clinici multicentrici. In più i vaccini devono soddisfare standard regolatori di purezza e potenza e di adeguatezza del produttore. Talvolta l'ente regolatore, in genere l'FDA, può far ottenere la licenza al vaccino attraverso iter alternativi a quello classico: Priority Review, Accelerated Approval e Fast Track. Dopo l'approvazione del vaccino, l'ente regolatorio può richiedere ulteriori studi che confermino la sicurezza ed efficacia dello stesso. Gli studi di sicurezza post autorizzazione (PASS) vengono condotti allo scopo di identificare eventuali eventi avversi che non compaiono nei trials clinici di fase III per valutare la sicurezza dell'utilizzo del vaccino durante il suo utilizzo nel "mondo reale". Ci sono stati diversi lavori al tal riguardo come il programma di sorveglianza "Active Bacterial Core" (ABC), tale programma ha raccolto risultati ed ha effettuato studi su patologie invasive causate da *Streptococcus pneumoniae* gruppo A e gruppo B, *Neisseria meningitidis* ed *Haemophilus influenzae* su una popolazione di 17-30 milioni di individui. Nel campo oncologico si stanno sperimentando numerose molecole di vaccini i quali sono in genere costituiti da antigeni specifici della cellula neoplastica. Un esempio di successo di vaccinazione contro il cancro è rappresentato dal vaccino Sipuleucel-T sviluppato per il trattamento del cancro alla prostata. In uno studio clinico, il vaccino ha aumentato la sopravvivenza mediana dei pazienti affetti da cancro prostatico metastatico di 4.1 mesi. Altri sforzi si stanno facendo per sviluppare vaccini per il trattamento di patologie croniche come l'HIV, anche se in questo caso si sono incontrate difficoltà dovute al fatto che il virus in questione riduce la capacità di risposta immunitaria dell'organismo verso il vaccino terapeutico di interesse. Altre aree di ricerca in campo di vaccinazioni studiano la possibilità di aumentare l'immunogenicità di un vaccino mediante l'utilizzo di adiuvanti. Talvolta le proteine antigeniche o i gruppi glucidici del

vaccino non riescono a scatenare una adeguata reazione, per cui tali antigeni vengono legati ad adiuvanti che comprendono: emulsioni di oli, polimeri, lipopolisaccaridi, citochine, saponine, liposomi e complessi immunostimolanti (ISCOMs). Sono stati fatti considerevoli passi avanti in tal senso infatti si è scoperto che alcuni adiuvanti sono più immunospecifici rispetto ad altri. Alcuni oligonucleotidi sintetici che contengono motivi di metilati CpG, per esempio, possono scatenare la risposta di cellule che esprimono il recettore Toll-like receptor 9 e determinare una risposta immunologica che stimola la produzione di linfociti Th1 e citochina infiammatorie.

In questo lavoro sono state evidenziate le opportunità terapeutiche associate allo sviluppo dei vaccini le quali potranno influenzare significativamente il trattamento e la prevenzione di numerose patologie. Nonostante i progressi ottenuti in termini di salute pubblica, tramite le vaccinazioni, vi sono ancora problematiche mediche non soddisfatte che potranno beneficiare dei progressi della medicina e biologia molecolare.

Parole chiave: proteine terapeutiche, vettori virali, profilassi, regolatorio.

Conflitto di interesse: gli autori dello studio lavorano presso Pfizer farmaceutici

Riferimento bibliografico: Demissie Alemayehu et al. Vaccines: A Review of Immune-Based Interventions to Prevent and Treat Disease. The Journal of Clinical Pharmacology 2015 55(S3) S93-S102.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Differenze sesso-specifiche nell'utilizzo di stent a rilascio di farmaco durante interventi coronarici percutanei in caso di infarto acuto del miocardio

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

L'intervento coronarico percutaneo primario (PCI) è la strategia di riperfusione prescelta per i pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Strategie invasive sono raccomandate per pazienti instabili con angina instabile e infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). Sono già state riportate differenze tra i sessi nella gestione dell'infarto del miocardio acuto (AMI): è meno probabile che le donne siano sottoposte a cateterizzazione cardiaca e PCI in seguito ad AMI, anche perché si è osservato un aumento di morbilità e mortalità in seguito a PCI. La differenza di mortalità tra i sessi non è più osservabile quando i dati sono corretti per comorbidità ed età. Sono stati riportati dati contrastanti per quanto riguarda una maggiore mortalità nei pazienti con *stent* a rilascio di farmaco (DES) e un aumento di trombosi tardiva dello *stent* rispetto ai tradizionali *stent* di metallo; inoltre le donne con DES hanno riportato un maggior numero di *outcome* avversi, alimentando l'idea di possibili differenze legate al sesso nell'utilizzo di uno *stent* rispetto ad un altro.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare, in un database che raccoglie i dati di infarto del miocardio, eventuali disparità di genere nell'utilizzo di stent a rilascio di farmaco rispetto ai classici stent di metallo negli interventi coronarici percutanei, nonché differenze di genere negli *outcome* a seconda del tipo di stent utilizzato.

I dati dello studio sono stati raccolti dal *Myocardial Infarction Data Acquisition System* (MIDAS), un *database* statale del New Jersey, utilizzando le date di dimissioni dal 1° gennaio 2003 al 31 dicembre 2010.

Durante lo studio, sono stati dimessi 40215 pazienti dopo il ricovero per diagnosi di infarto acuto del miocardio ed impianto di uno *stent* entro 30 giorni dall'infarto. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti ricoverati in ospedali federali o con assistenza domiciliare (< 3% dei pazienti) e i pazienti colpiti da infarto durante il ricovero per un'altra diagnosi.

Gli uomini e le donne sono stati classificati in base al tipo di *stent* coronarico impiantato, BMS (36,06) o DES (36,07) in seguito ad infarto acuto del miocardio; l'impianto dello *stent* è stato stratificato in base al momento di inserimento: entro 1 giorno, 2 (per includere i pazienti ricoverati in tarda serata e sottoposti all'intervento di impianto dello *stent* dopo la mezzanotte) e 30 giorni (per includere i casi di PCI tardivi soprattutto per i casi di NSTEMI) dal ricovero per AMI.

La mortalità è stata esaminata stratificando la popolazione in morti durante il ricovero, a breve termine (entro 30 giorni dalla dimissione) e a lungo termine (entro 1 e 5 anni). Le covariate incluse sulla base della classificazione ICD-9 sono state: sito e tipo di infarto, diabete mellito, ipertensione, aritmia, disturbi della conduzione, insufficienza cardiaca congestizia, malattia polmonare ostruttiva cronica, malattia epatica cronica, malattia renale cronica/malattia renale, anemia, *stroke*, altre malattie cerebrovascolari e cancro.

Dei 40215 pazienti identificati, il 68% era di sesso maschile e il 32% femminile e in media le donne avevano 7 anni in più degli uomini. Gli uomini mostravano una maggior frequenza di STEMI, mentre le donne di NSTEMI; le donne mostravano, con maggior probabilità, una storia di ipertensione, diabete, malattia renale, insufficienza cardiaca, infarto, altre malattie cerebrovascolari, aritmia, broncopneumopatia cronica ostruttiva, cancro, anomalie della conduttanza, anemia nonché una maggior probabilità di sviluppare complicanze vascolari. È risultato meno probabile negli uomini rispetto alle donne un intervento PCI e *bypass* delle arterie coronariche precedentemente al primo evento di AMI.

I pazienti a cui è stato impiantato uno *stent* coronarico entro 1 giorno dall'AMI sono stati 19552, 29813 entro 2 giorni e 40215 entro 30 giorni. È stato registrato un incremento maggiore di 3 volte nell'utilizzo di DES per infarto acuto del miocardio tra il 2003 e il 2004, per entrambe i sessi; la proporzione maggiore di utilizzo di DES si è registrata nel 2005, raggiungendo l'88-89% dei casi entro 30 giorni dal ricovero per AMI. Nel complesso, il rapporto tra DES/BMS utilizzati è risultato simile tra i 2 sessi nell'arco degli anni, anche se una volta aggiustato i dati per i fattori demografici, covarianza e comorbidità si sono osservate differenze significative nell'impianto di DES tra donne e uomini nel corso del 2003 (a 2 e 30 giorni dal ricovero per AMI) e nell'arco del 2006 (a 30 giorni dal ricovero). Le differenze non aggiustate per le diverse variabili, sono risultate significative anche nel corso del 2003 per un aumentato utilizzo di DES nelle donne a 2 giorni [OR: 1,20 CI (1,01-1,43), p=0,04] e a 30 giorni dall'infarto [OR: 1,16 CI (1,02-1,32), p=0,03]. Durante gli anni 2004-2010, non si sono riscontrate differenze tra i 2 sessi nell'utilizzo di DES per AMI entro 2 giorni dall'infarto acuto sia per l'analisi aggiustata che non. Nel 2008, è risultata significativa la differenza non aggiustata per le diverse variabili per quanto riguarda l'impianto a 30 giorni dall'episodio di AMI [OR: 0,88 CI (0,78-0,99), p=0,04], in particolare è risultato inferiore l'utilizzo di DES nelle donne, anche se questa differenza è scomparsa dopo l'aggiustamento [OR: 1,02 CI (0,89-1,16), p=0,83]. Non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda l'impianto di DES per AMI tra i 2 sessi nei rimanenti anni sia con un'analisi aggiustata o non per le diverse variabili. Il tasso di mortalità non aggiustato per le diverse variabili è risultato significativamente più alto per le donne in seguito all'utilizzo di *stent* per AMI; la stessa analisi effettuata dopo aggiustamento per covarianti e comorbidità ha mostrato una differenza significativa solo per i decessi in ospedale, tranne che per i pazienti NSTEMI con utilizzo di DES. La differenza sesso-specifica della mortalità in ospedale si è mantenuta anche dopo aggiustamento in base al tipo di *stent* (DES o BMS), mentre il tasso di mortalità a breve e lungo termine non è risultato differente tra i due sessi.

Gli autori sottolineano anche alcune limitazioni dello studio tra cui quelle legate all'intrinseca struttura di uno studio retrospettivo, non randomizzato e basato su database. Lo studio non riportava alcuni dati importanti tra cui le dimensioni dell'arteria coronarica, la complessità delle lesioni dell'arteria, informazioni sulle complicanze del sito d'accesso, aderenza alla terapia antiaggregante e durata del trattamento.

In letteratura è già stato riportato che le donne mostrano un calibro dell'arteria coronarica inferiore rispetto agli uomini; questo potrebbe predisporre le donne ad una maggior restenosi in seguito a PCI e una maggior probabilità di *outcome* avversi.

Lo studio presenta, però, anche alcuni punti di forza; a differenza di studi precedenti, questo studio ha incluso tutti i pazienti con infarto acuto del miocardio a cui è stato impiantato uno *stent* nello stato del New Jersey nell'arco di 8 anni, basato su un database statale in grado di

fornire informazioni sul mondo reale. Infine, gli autori, evidenziano come questo rappresenti il più ampio studio in cui sia stata confrontata la mortalità a lungo termine tra uomini e donne che avevano ricevuto uno *stent* a rilascio di farmaco o un classico *stent* di metallo in seguito ad infarto acuto del miocardio.

In conclusione, nonostante il minor numero di cateterizzazioni cardiache e PCI in seguito a infarto acuto del miocardio sulle donne rispetto agli uomini, questo studio non ha evidenziato differenze nell'utilizzo di DES per infarto acuto nei casi di PCI. Lo studio conferma l'importanza delle caratteristiche di base associate con un'aumentata mortalità nelle donne rispetto agli uomini al primo caso di infarto acuto del miocardio. Anche in seguito ad aggiustamento per comorbidità, le donne hanno mostrato un'aumentata mortalità ospedaliera rispetto agli uomini, ma nessuna differenza nella mortalità a breve e lungo termine in seguito a *stent* durante PCI per infarto acuto del miocardio.

Parole chiave: *stent* a rilascio di farmaco, infarto del miocardio, differenze di genere

Conflitto d'interesse: nessun conflitto d'interesse dichiarato

Riferimento bibliografico:

Iyanoye A. et al., Gender disparity in the Use of Drug - Eluting Stents during Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015 Jan 19. doi: 10.1002/ccd.25837

Esiti clinici ad un anno dall'intervento di sostituzione di valvola aortica transcateretere

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

L'intervento di sostituzione di valvola aortica transcateretere (TAVR) è impiegato sempre più frequentemente per il trattamento della stenosi aortica severa in pazienti molto anziani con elevato numero di comorbosità, considerati ad elevato rischio per la chirurgia convenzionale a cuore aperto (AVR). Dall'approvazione da parte della FDA nel 2011, i pazienti sottoposti a TAVR negli Stati Uniti sono stati quindi anche individui precedentemente esclusi dalle sperimentazioni cliniche pilota, come ad esempio soggetti con sindrome coronarica acuta non trattata candidati a rivascolarizzazione coronarica percutanea, o individui con rilevante impegno emodinamico da trattare con terapia aggressiva con inotropi, o soggetti con caratteristiche dei vasi ileofemorali che precludono un posizionamento sicuro del dispositivo medico. Di conseguenza, nella reale pratica clinica gli esiti clinici a lungo termine in seguito ad intervento di TAVR non sono ancora noti.

Scopo di questo lavoro è stato la valutazione dell'esito clinico ad un anno dalla procedura di TAVR.

Questo studio osservazionale di coorte retrospettivo è stato eseguito su 12182 pazienti, sottoposti a TAVR, inclusi nel Registro della *Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies* (TVT) collegato con i dati amministrativi del *Center for Medicare & Medicaid Services* (CMS) e contenente tutte le informazioni cliniche relative ai casi di TAVR, quali caratteristiche demografiche, comorbosità, stato funzionale, indice di qualità della vita, dettagli procedurali ed esiti clinici dei pazienti. Come *endpoint* primari sono stati scelti: incidenza di morte o di infarto o della combinazione di entrambi questi eventi a 30 giorni e ad un anno dall'intervento di TAVR. Inoltre sono stati analizzati i tassi di riospedalizzazione e di sopravvivenza senza ricovero ospedaliero nei sei mesi successivi ad intervento di TAVR, ed è stata valutata la relazione fra caratteristiche del paziente ed esito clinico ad un anno al fine di determinare indicatori clinici di sopravvivenza ed efficacia per facilitare il processo decisionale nella candidabilità dei soggetti all'intervento.

Nei 299 centri americani iscritti nel Registro TVT, tra novembre 2011 e il 30 giugno 2013, 12.182 pazienti sono stati sottoposti alla procedura di TAVR e seguiti per il *follow-up* fino al 30 giugno 2014. L'età mediana della coorte di pazienti, costituita per il 52% da soggetti di sesso femminile, è stata pari a 84 anni, con un punteggio mediano di *Predicted Risk of Operative Mortality* (STS PROM) pari al 7,1%. Dopo intervento di TAVR, il 59,8% dei pazienti è stato dimesso e la mortalità a 30 giorni e ad un anno è risultata essere pari, rispettivamente al 7% (IC95%=6,5%-7,4%; n=847 morti) e al 23,7% (IC95%=22,8%-24,5%; n=2450 morti). Il tasso di infarto ad un anno è stato del 4,1% (IC95%=3,7%-4,5%; n=455 eventi), mentre l'*outcome* composito di morte e infarto è risultato essere pari al 26% (IC95%=25,1%-26,8%; n=2719 eventi).

Come caratteristiche dei pazienti, considerate significativamente correlate a rischio di morte entro un anno, sono state evidenziate: età avanzata (*hazard ratio* [HR] per età ≥ 95 vs < 75 anni=1,61, IC95%=1,24-2,09; HR per 85-94 anni vs < 75 anni=1,35, IC95%=1,18-1,55; HR per 75-84 anni vs < 75 anni=1,23, IC95%=1,08-1,41); sesso maschile (HR=1,21, IC95%=1,12-1,31); insufficienza renale allo stadio terminale (HR=1,66, IC95%=1,41-1,95); malattia polmonare ostruttiva cronica severa (HR=1,39; IC95%=1,25-1,55); impossibilità di accesso transfemorale (HR=1,37, IC95%=1,27-1,48); punteggio STS PROM maggiore del 15% vs score minore dell'8% (HR=1,82; IC95%=1,60-2,06); presenza di fibrillazione/flutter atriale prima dell'intervento di TAVR (HR=1,37; IC95%=1,27-1,48). Solo il sesso femminile è risultato essere associato ad un rischio più elevato di infarto del miocardio (HR=1,40; IC95%=1,15-1,71).

In conclusione, lo studio ha evidenziato nei pazienti sottoposti a TAVR nella pratica clinica americana ad un anno di follow-up, una mortalità complessiva del 23,7%, un tasso di infarto del miocardio pari al 4,1% ed un esito composito di morte ed infarto pari al 26,0%. Tali risultati dovrebbero essere di aiuto nel facilitare il processo decisionale di eleggibilità dei soggetti all'intervento di TAVR.

Conflitto d'interesse: alcuni autori di aver ricevuto finanziamenti e/o di essere consulenti di diverse case farmaceutiche o di essere ricercatori coinvolti nel mantenimento e gestione delle diverse banche dati di registrazione dei dati clinici dei pazienti.

Parole chiave: valvola aortica transcateretere, dispositivi medici, studio di coorte retrospettivo.

Riferimento bibliografico

Holmes DR Jr, et al. Registry. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA*, 2015;313:1019-28.

Come cambia l'utilizzo di strumenti nell'effettuazione del Decision Making in Clinica? Lo studio PEDRO (Pocketable Electronic Devices in Radiation Oncology)

A cura del Dott. Dario Botti

Tablet e smartphone sono diventati sempre più diffusi permettendo, almeno potenzialmente, di superare i limiti di una connessione internet lenta o l'impossibilità di accedere facilmente ad un personal computer per ottenere informazioni mediche. Questi dispositivi mobili elettronici (MED), possono infatti essere consultati prontamente durante l'attività clinica giornaliera. Inoltre, permettono l'uso di diversi software dedicati, o applicazioni, che possono essere facilmente scaricate e installate, spesso gratuitamente, così da rendere i MED una risorsa accessibile di informazioni per i radioterapisti oncologi diventando un importante strumento per la loro pratica clinica.

Lo scopo dello studio PEDRO è analizzare l'impatto dei device mobili elettronici e delle applicazioni nell'attività clinica dei radioterapisti e degli oncologi clinici. Nello specifico, dopo una prima analisi della sola situazione italiana, l'articolo in oggetto presenta i dati comparativi dei 5 Stati Europei Occidentali (Italia, Germania, Spagna, Portogallo e Danimarca) coinvolti nel progetto.

È stato inviato un questionario *web-based* a 462 giovani (≤ 40 anni) membri delle associazioni mediche di radioterapia e oncologia presenti sul territorio degli Stati coinvolti. Le 15 voci del questionario validato hanno verificato la diffusione di MED (smartphone e/o tablet), il loro impatto nell'attività clinica quotidiana e le differenze percepite dai partecipanti lo studio.

La *survey* è stata condotta online durante il corso del 2013, quindi le domande riferite agli anni 2009-2012 sono da valutare tenendo conto che il clinico ha dato un parere relativo agli anni passati, e non alla situazione corrente.

Un totale di 386 (83,5%) dei 462 questionari correttamente compilati sono stati valutati statisticamente, quelli incompleti sono stati automaticamente eliminati dal programma informatico, evitando, quindi, *bias* di selezione: il 65,1% dei partecipanti ha dichiarato di utilizzare un *device* elettronico durante l'attività clinica (in Italia il 58%), anche se il 72% degli intervistati ha considerato l'impatto dei MED sull'attività clinica quotidiana da basso a moderato.

Le applicazioni maggiormente utilizzate durante l'attività clinica hanno incluso la stadiazione della patologia oncologica e il suo trattamento, ricerche bibliografiche, radiobiologiche e di medicina generale: la maggior parte delle stesse includeva linee guida, calcolatori radiobiologici, database e vademecum di terapia farmacologica.

L'utilizzo quotidiano è significativamente aumentato dal 2009 al 2012: gli utilizzatori hanno dichiarato di consultare questi *device* più di 6 volte al giorno con una percentuale che andava dal 5% nel 2009 al 39,9% nel 2012; la necessità di ricorrere a strumenti informatici portatili per la normale pratica clinica è stata riportata per poco meno del 68% degli intervistati e la *compliance* riferita alle applicazioni mediche presenti sui *device* segnala un 66% di gradimento. Sono state segnalate molte differenze fra i diversi Stati Europei, soprattutto per quanto riguarda la reale necessità di ricorrere ad un *device* portatile durante la clinica quotidiana. La reale necessità di consultare una applicazione differiva molto nel 2009, ma è quasi sovrapponibile nel 2012

In conclusione, questo studio ha dimostrato come l'utilizzo di dispositivi elettronici portatili sia molto ampio tra i professionisti sanitari che lavorano nell'ambito dell'oncologia e della radioterapia.

L'alta percentuale di utilizzo (83,5%) evidenzia un'alta percentuale di giovani radioterapisti che ricorre a questi strumenti informatici portatili, sottolineando il forte ruolo, diffusione e impatto della tecnologia durante la pratica clinica.

Gli autori sottolineano come rimane molto importante verificare la qualità delle informazioni recuperate tramite le applicazioni, in modo da evitare errori potenziali durante l'attività clinica.

Parole chiave: dispositivi elettronici portatili (MED), app cliniche, smatphone/tablet

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

De Bari B. et al, The Pocketable Electronic Devices in Radiation Oncology (PEDRO) Project: How the Use of Tools in Medical Decision Making is Changing? *Technol Cancer Res Treat.* 2015 Mar 10. pii: 1533034615572287.

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.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Prof Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

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