

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Ginkgo biloba per la prevenzione del declino cognitivo: un trial randomizzato contro placebo

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/134974> since

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



Newsletter numero 15 del 01.06.2008

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)

Da questo numero di “SIF-Farmaci in evidenza” in poi, con cadenza mensile, la redazione avrà cura di inserire dei contributi relativi ai dispositivi medici, recentemente pubblicati su riviste specialistiche o generaliste.

Sommario

- **Metformina vs insulina per il trattamento del diabete gestazionale: *Metformin in Gestational Diabetes (MiG) Trial***
- **Effetti di diversi trattamenti antipertensivi su eventi cardiovascolari maggiori in giovani adulti ed anziani: una metanalisi di trial randomizzati - Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration**
- **Aderenza ai trattamenti antipertensivi prescritti: studio longitudinale su storie di dosaggi registrate elettronicamente**
- **L'integrazione con acidi grassi omega 3 riduce il rischio a un anno di fibrillazione atriale nei pazienti ospedalizzati per infarto del miocardio**
- **Isotretinoina e rischio di depressione in pazienti con acne vulgaris: uno studio “case-crossover”**
- **Inibitori selettivi del reuptake della serotonina per il trattamento della depressione unipolare: una revisione sistematica di RCT a lungo termine**
- **Ginkgo biloba per la prevenzione del declino cognitivo: un trial randomizzato contro placebo**
- **Corticosteroidi e mortalità in bambini affetti da meningite batterica**
- **Effetto di clopidogrel sul fallimento precoce delle fistole arterovenose per l'emodialisi. Uno studio clinico controllato**
- **Aspetti relativi alla sicurezza dei mezzi di contrasto iodati in relazione alle loro proprietà chimico-fisiche: studio farmacoepidemiologico in due ospedali toscani**
- **Antagonisti non peptidici dell'arginina-vasopressina: i vaptani**
- **Effetti dell'acido folico e delle vitamine B sul rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità totale in donne con alto rischio cardiovascolare: un trial randomizzato**

Dispositivi medici in evidenza

- **I nuovi ventilatori per anestesia erogano in modo accurato piccoli volumi correnti durante la ventilazione volume-controllata?**
- **Adesivi cutanei a base di cianoacrilati**
- **Confronto tra stent medicati con everolimus vs paclitaxel in pazienti con coronaropatia. Lo studio SPIRIT III**

Metformina vs insulina per il trattamento del diabete gestazionale: Metformin in Gestational Diabetes (MiG) Trial

A cura delle Dott.sse Lorenza Rattazzi e Arianna Carolina Rosa

Il diabete gestazionale, definito come intolleranza al glucosio insorta per la prima volta durante la gravidanza, costituisce un fattore di rischio per eventi avversi di vario tipo (ad es. eccessiva crescita fetale, aumentata incidenza di traumi alla nascita, parto cesareo, anomalie metaboliche neonatali, quali policitemia, iperbilirubinemia, ipoglicemia) e per l'insorgenza di diabete nella madre e nel figlio. Le strategie di trattamento prevedono variazioni delle abitudini di vita e, qualora l'iperglicemia materna persista, l'uso di insulina. L'insulina, ha come effetti avversi ipoglicemia e aumento ponderale, pertanto la metformina può costituire una valida alternativa, sebbene il suo uso in gravidanza sia controverso.

Il trial MiG, randomizzato, in aperto, multicentrico (10 centri in Nuova Zelanda ed Australia) è uno studio di non inferiorità della metformina vs insulina, basato sulle ipotesi che gli esiti perinatali siano simili per entrambi i trattamenti, che la metformina rispetto all'insulina sia considerato dalle donne un trattamento più accettabile, e che la metformina migliori i marker della sensibilità all'insulina sia nella madre che nel bambino.

Tra Ottobre 2002 e Novembre 2006 sono state arruolate donne di età compresa tra 18 e 45 anni (età media 38,4) con diagnosi di diabete gestazionale secondo i criteri della *Australasian Diabetes in Pregnancy Society* (ADIPS). Le donne dovevano avere un solo feto, essere tra la 20^a e la 33^a settimana di gestazione, presentare i parametri consueti per iniziare il trattamento con insulina e avere, dopo una variazione dello stile di vita, una glicemia a digiuno >5,4 mmol/L (97,2 mg/dL), o postprandiale a 2 h >6,7 mmol/L (120,6 mg/dL). I criteri di esclusione sono stati: diagnosi di diabete precedente alla gravidanza; controindicazioni alla metformina; anomalia fetale; ipertensione gestazionale; preeclampsia; ridotta crescita fetale e rottura delle membrane.

Le pazienti, stratificate per sede e per età gestazionale (20-27 settimane e 28-33 settimane), sono state randomizzate a metformina (n=363), dose iniziale di 500 mg 1 o 2 volte/die, poi aumentata, in un periodo di 1-2 settimane, ad un massimo di 2500 mg/die o a insulina (n=370) ad un dosaggio massimo di 50 UI/die.

Nel gruppo metformina, alle pazienti che non raggiungevano il *target* glicemico con la sola metformina (n=168; 46,3%), è stata aggiunta insulina (dose massima in media 42 UI/die). La metformina è stata sospesa (n=27) o per complicazioni della madre (ad es., compromissione epatica o renale, sepsi, effetti gastrointestinali) o per ridotta crescita fetale.

L'*outcome* primario, composito, ha incluso: ipoglicemia neonatale (due o più valori di glicemia <2,6 mmol/L [46,8 mg/dL]); distress respiratorio (necessità di ventilazione assistita per almeno 4 h, necessità di ventilazione a pressione-positiva continua o intermittente nelle 24 h successive al parto); necessità di fototerapia; trauma alla nascita; un punteggio della scala Apgar a 5 minuti <7; nascita prematura.

Il trial è stato disegnato per raggiungere un incremento del 33% (dal 30% al 40%) dell'*outcome* composito in nati da donne trattate con metformina vs quelle con insulina.

Gli *outcome* secondari hanno incluso: misurazioni antropometriche neonatali; controllo glicemico della madre; complicazioni ipertensive della madre; tolleranza al glucosio *post-partum*; e accettabilità del trattamento.

La percentuale di *outcome* primario è stata del 32% nel gruppo metformina e del 32,2% in quello insulina (Relative Risk, RR, 1,00; 95% CI, 0,90-1,10; p=0,95). Sebbene non siano state riportate differenze significative tra i due gruppi, l'ipoglicemia grave (glicemia <1,06 mmol/L) è stata meno comune nel gruppo metformina (p=0,008) nel quale sono state più frequentemente riportate nascite premature (prima della 37^a settimana di gestazione; p=0,04).

I risultati del questionario *post-partum* per valutare l'accettabilità del trattamento, hanno mostrato che più donne nel gruppo metformina, rispetto a quello insulina, sceglierebbero di ricevere nuovamente il trattamento a loro assegnato (76,6% vs 27,2%; $p < 0,001$).

La percentuale di pazienti che ha raggiunto gli *outcome* secondari non è stata significativamente diversa tra i due gruppi.

Le donne a cui è stata somministrata insulina + metformina avevano, al basale, un BMI maggiore ed una glicemia più elevata rispetto a quelle trattate con la sola metformina. La percentuale di *outcome* primario non è stata differente tra questi due gruppi (29,7% vs 34,5%; RR0,86, 95% CI, 0,64-1,16; $p=0,33$).

Non si sono verificati eventi avversi seri considerati dai ricercatori come correlati al trattamento farmacologico.

Gli autori sottolineano, come punto di forza, che lo studio è calato nella pratica clinica di routine, anche se è stato condotto in aperto, il che rappresenta uno dei limiti del *trial*.

In conclusione, la metformina, in monoterapia o con insulina, è un trattamento efficace e sicuro del diabete gestazionale; le pazienti ritengono la metformina più accettabile dell'insulina. I clinici, tuttavia, possono rimanere dubbiosi sull'uso di metformina in assenza di dati di follow-up relativi al bambino.

Riferimento bibliografico

Rowan JA et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003-15.

Il problema dell'iperglicemia come fattore di rischio in gravidanza è oggetto anche dello studio *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO), pubblicato sullo stesso numero del *NEJM* e condotto in 15 centri di 9 Paesi. Lo scopo di HAPO è stato verificare i rischi associati con vari gradi di intolleranza materna al glucosio di entità minore di quelli riscontrati nel diabete mellito conclamato.

Sono state incluse 25505 donne (età media 29,2 anni; durata dell'istruzione scolastica 12,9 anni in media; il 48,3% erano bianche, l'11,9% nere, l'8,5% ispaniche, il 29% asiatiche o orientali, e di altra origine il rimanente 2,6%) sottoposte al test per la tolleranza al glucosio tra la 24^a e la 32^a settimana. Sono state escluse: donne di età <18 anni; quelle con data dell'ultima mestruazione incerta; quelle senza esame ecografico tra le settimane 6 e 24 di gestazione; le multipare; quelle che avevano concepito per induzione dell'ovulazione con gonadotropine o per fecondazione *in vitro*; quelle che avevano fatto il test per la tolleranza al glucosio prima dell'arruolamento; quelle con una diagnosi di diabete; quelle che partecipavano ad altri studi che potevano interferire con l'HAPO o che avevano precedentemente partecipato all'HAPO; quelle affette da HIV o epatite B o C.

I dati rimanevano in cieco per le donne, per il personale sanitario e i ricercatori, se i livelli di glucosio a digiuno erano $\leq 5,8$ mmol/L (105 mg/dL), se quelli postprandiali a 2h $\leq 11,1$ mmol/L (200mg/dL), se la glicemia occasionalmente misurata era $\leq 8,9$ mmol/L (160 mg/dL) o se qualsiasi glicemia era $>2,5$ mmol/L (45 mg/dL). Solo le donne i cui valori rientravano in questi parametri sono state incluse nell'analisi ($n=23316$).

Gli *outcome* primari sono stati: peso alla nascita $>90^\circ$ percentile per l'età gestazionale, parto cesareo, ipoglicemia neonatale clinicamente diagnosticata e livelli di peptide C nel sangue del cordone ombelicale $>90^\circ$ percentile (iperinsulinemia fetale). Quelli secondari sono stati: parto prima della 37^a settimana di gestazione, parto distocico di spalla o danno alla nascita, necessità di cure neonatali intensive, iperbilirubinemia e preeclampsia.

Sono stati calcolati *Odds Ratio* aggiustato per gli esiti avversi sulla gravidanza associati ad un

incremento pari a 1 SD della glicemia a digiuno (0,4 mmol/L [6,9 mg/dL]), della glicemia postprandiale a 1h (1,7 mmol/L [23,5 mg/L]) e a 2 h (1,3 mmol/L [23,5 mg/dL]).

L'*Odds Ratio* per il peso alla nascita >90° percentile è stato rispettivamente di 1,38 (95% CI, 1,32-1,44), 1,46 (1,39-1,53), e 1,38 (1,32-1,44); per i livelli di peptide C nel sangue del cordone ombelicale >90° percentile è stato di 1,55 (95% CI, 1,47-1,64), 1,46 (1,38-1,54) e 1,37 (1,30-1,44); per il primo parto cesareo, 1,11 (95% CI, 1,06-1,15), 1,10 (1,06-1,15) e 1,08 (1,03-1,12); per l'ipoglicemia neonatale, 1,08 (95% CI, 0,98-1,19), 1,13 (1,03-1,26) e 1,10 (1,00-1,12).

Un'associazione significativa è stata osservata tra iperglicemia materna e *outcome* secondari, sebbene questa tendeva ad essere più debole.

In conclusione, i risultati presentati, coerenti con quelli riportati dallo studio *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women* (ACHOIS; Crowther CA, N Engl J Med 2005; 352: 2477-86), indicano che l'iperglicemia materna, meno grave di quella di un diabete conclamato, è correlata a importanti problemi perinatali e che un trattamento adeguato può ridurre gli effetti. Tuttavia, non è stata stabilita la soglia di iperglicemia che richiede il trattamento. Questi dati indicano la necessità di riconsiderare gli attuali criteri per la diagnosi e il trattamento della iperglicemia in gravidanza.

Riferimento bibliografico

The HAPO Study Group, Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002.

L'editoriale di accompagnamento di JL Ecker e MF Greene, mette in luce come gli studi HAPO e MiG evidenzino l'importanza dell'iperglicemia materna e del diabete gestazionale come fattori predittivi del futuro sviluppo di diabete nella donna. Identificare donne a rischio di diabete, permette di intervenire al fine di ridurre tale rischio; infatti, frequentemente queste donne non vengono seguite adeguatamente nel tempo, probabilmente a causa di una mancanza di comunicazione tra chi diagnostica e chi fornisce le cure.

Riferimento bibliografico

Ecker JL & Greene MF Gestational diabetes – Setting limits, exploring treatments. N Engl J Med 2008; 358: 2061-63.

Effetti di diversi trattamenti antipertensivi su eventi cardiovascolari maggiori in giovani adulti ed anziani: una metanalisi di trial randomizzati Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Alcuni studi osservazionali hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di pressione arteriosa è proporzionalmente correlata ad una diminuzione del rischio di patologie cardiovascolari e che la forza di questa associazione si riduce all'aumentare dell'età dei pazienti, suggerendo così una minore efficacia dei farmaci antipertensivi negli anziani.

Sebbene numerosi trial clinici, eseguiti su soggetti trattati con antipertensivi, non abbiano mostrato importanti riduzioni del rischio cardiovascolare nei più giovani, le evidenze a riguardo non possono essere considerate conclusive, a causa del potere limitato dei singoli studi nell'individuare differenze tra i diversi gruppi di età.

Alla luce del rapido processo di invecchiamento della popolazione e delle attuali linee guida che raccomandano il trattamento farmacologico dell'ipertensione nei pazienti anziani, sarebbe quindi auspicabile una maggiore chiarezza in merito all'efficacia di tali terapie su soggetti di età differente. Partendo da queste premesse, è stato istituito un gruppo di collaborazione (*The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration – BPLTTC*) che, sulla base di una serie predeterminata

di analisi di trial clinici, si è posto l'obiettivo di valutare gli effetti delle terapie farmacologiche antipertensive su morbilità e mortalità cardiovascolare in adulti giovani ed anziani.

La metanalisi in oggetto ha esaminato studi clinici randomizzati eseguiti su pazienti in terapia con un farmaco antipertensivo in confronto a gruppi controllo (placebo o antipertensivo di minore efficacia), i cui dati fossero stati resi disponibili in data successiva al settembre 2006. Gli RCT dovevano inoltre contenere un valore minimo di 1000 anni-persona di follow-up programmato. Sono state effettuate analisi di meta-regressione per comparare gli effetti terapeutici sull'outcome primario tra 2 gruppi di età (<65 anni; \geq 65 anni).

L'outcome primario di tipo composito ha incluso i seguenti eventi: stroke (non fatale oppure decesso da patologia cerebrovascolare); coronaropatia (infarto miocardico non fatale oppure morte da patologia coronarica cardiaca); insufficienza cardiaca (fatale o causa di ospedalizzazione).

Gli outcome secondari sono stati i singoli eventi cardiovascolari (stroke, coronaropatia, insufficienza cardiaca, morte per cause cardiovascolari) e la mortalità complessiva.

Sono stati analizzati i seguenti gruppi di trattamento: a) ACE inibitori *versus* placebo; b) calcio antagonisti *versus* placebo; c) terapia antipertensiva più efficace *versus* altra terapia meno efficace; d) sartani *versus* controllo; e) ACE inibitori *versus* diuretici/beta bloccanti; f) calcio antagonisti *versus* diuretici/beta bloccanti; g) ACE inibitori *versus* calcio antagonisti. Analisi addizionali sono state effettuate per valutare degli effetti separati di beta bloccanti e diuretici confrontati a calcio antagonisti ed ACE inibitori in gruppi di età differente.

In primo luogo, è stata effettuata una metanalisi sui sottogruppi suddivisi in base all'età. I rischi relativi e le varianze corrispondenti sono stati calcolati separatamente per ciascun trial e ciascun gruppo di età secondo il principio dell'*intention to treat* e successivamente sono stati valutati in maniera complessiva. L'evidenza di una possibile interazione tra età ed effetti terapeutici è stata calcolata utilizzando l'età come una variabile continua attraverso il modello di regressione di COX e stimando l'effetto complessivo dei trial inclusi nell'analisi. Infine, sono state eseguite analisi di meta-regressione per valutare l'associazione esistente tra la riduzione della pressione arteriosa al follow-up ed i logaritmi dei rischi relativi di eventi cardiovascolari per ciascun gruppo di età.

La metanalisi ha esaminato complessivamente 31 RCT che includevano 190.606 pazienti in totale. I risultati hanno evidenziato l'assenza di differenze significative tra i gruppi di pazienti, suddivisi in base all'età, in termini di efficacia di differenti classi farmacologiche ad azione antipertensiva e dei loro effetti sull'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori ($p \geq 0,24$). Risultati analoghi sono stati rilevati nelle analisi addizionali su beta bloccanti e diuretici ($p > 0,3$). Non è stata osservata un'interazione significativa tra l'età e specifici trattamenti farmacologici ($p > 0,09$). Le analisi di meta-regressione non hanno mostrato differenze negli effetti tra adulti giovani ed anziani (< 65 e \geq 65 anni) sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori ($p = 0,38$).

Gli autori riconoscono la necessità di particolare cautela nell'interpretazione dei risultati di quest'analisi, alla luce dei numerosi confronti effettuati, dell'insufficienza di dati su pazienti con età <50 anni e >80 anni che non permette di ottenere valutazioni conclusive in questi sottogruppi di pazienti, e, nel caso delle analisi di meta-regressione, della mancata randomizzazione delle valutazioni.

Considerato, inoltre, che lo studio ha analizzato soltanto gli effetti a breve o medio termine delle terapie antipertensive, le differenze degli effetti a lungo termine in base all'età non sono valutabili.

In conclusione, i dati di questo studio confermano i benefici di un controllo efficace della pressione arteriosa sia nei giovani adulti (<65 anni) che negli anziani (\geq 65 anni), senza evidenze di variazioni del rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei due sottogruppi di pazienti sottoposti a differenti terapie antipertensive.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio eseguito dal BPLTTC vengono illustrati alcuni aspetti che dovrebbero essere presi in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati ottenuti.

Un limite potenziale dell'analisi consiste nel fatto che la differenza di età tra i due sottogruppi di pazienti è soltanto di 15 anni e che l'uso del limite di 65 anni per caratterizzare un soggetto anziano è arbitrario. L'utilizzo di analisi sussidiarie, che valutano l'età come una variabile continua mediante modelli di regressione, dovrebbe comunque conferire un maggiore potere statistico allo studio, garantendo una certa attendibilità dei risultati per ciò che concerne effetti di entità medio-grande correlati all'età.

Lo studio supporta l'utilizzo di antipertensivi nei pazienti di età avanzata, ma una strategia terapeutica orientata sull'età, che si basi sul trasferimento di alcuni principi fisiologici e farmacologici nella pratica clinica, sarebbe preferibile, in particolare modo per ciò che concerne la scelta dei trattamenti di prima linea.

Le linee guida britanniche suggeriscono l'impiego degli ACE inibitori come trattamento di prima scelta solo nei pazienti di età inferiore a 55 anni, mentre indicano come preferibile per i soggetti più anziani la terapia con calcio antagonisti o diuretici.

L'analisi eseguita dal BPLTTC non ha però considerato in maniera specifica l'influenza dell'età sull'efficacia di queste classi farmacologiche.

Le linee guida raccomandano inoltre che, al fine di mettere a punto strategie terapeutiche efficaci nella prevenzione del rischio cardiovascolare, bisognerebbe basarsi su un approccio globale che miri a ridurre molteplici fattori di rischio e non esclusivamente i livelli della pressione arteriosa.

Gli autori dello studio suggeriscono un approccio terapeutico precoce ed aggressivo dell'ipertensione, indipendentemente dall'età dei pazienti. I medici dovrebbero essere però consapevoli che il beneficio assoluto del controllo farmacologico della pressione arteriosa è molto più elevato nei pazienti anziani e che la terapia antipertensiva dovrebbe essere comunque inserita all'interno di un programma globale di gestione del rischio cardiovascolare.

Riferimenti bibliografici

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121-3.

Staessen JA et al. Reducing blood pressure in people of different ages *BMJ* 2008; 336; 1080-81.

Aderenza ai trattamenti antipertensivi prescritti: studio longitudinale su storie di dosaggi registrate elettronicamente

A cura del Dott. Alessandro Oteri

L'ipertensione rappresenta un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di patologie cardiovascolari. Tuttavia, nonostante siano oggi disponibili antipertensivi da assumere in monosomministrazione giornaliera, una delle principali cause dello scarso controllo della pressione arteriosa è la bassa aderenza al trattamento prescritto, che potrebbe causare danno agli organi bersaglio e aumentare il rischio cardiovascolare.

Sulla base di tali premesse, l'obiettivo di questo studio longitudinale è stato valutare l'aderenza dei pazienti alla terapia antipertensiva da assumere in monosomministrazione giornaliera, mediante la registrazione elettronica dei dosaggi utilizzati nel tempo in studi clinici di fase IV, realizzati tra il 1989 ed il 2006.

I dati sulle dosi sono stati ottenuti tramite l'impiego del database svizzero PKC (Pharmionic Knowledge Centre), nel quale vengono inseriti in forma anonima i dati sui dosaggi delle terapie farmacologiche. Attualmente, il database contiene informazioni relative alle dosi assunte da oltre 20.000 pazienti sottoposti a studi clinici di varia durata su farmacoterapie ambulatoriali

(cardiovascolari, neurologiche, antinfettive, gastrointestinali, endocrine ecc.). Tale database fornisce i mezzi per identificare i più comuni errori nei dosaggi relativi alla terapia farmacologica di varie patologie.

La valutazione dell'aderenza al trattamento è stato un obiettivo secondario degli studi inclusi in tale analisi.

L'aderenza (o compliance) è stata definita come un termine globale e adimensionale tramite il quale è stata valutata la capacità dei pazienti di rispettare il regime di dosaggio della terapia antipertensiva prescritta.

L'aderenza è stata suddivisa in due componenti principali:

- persistenza, ovvero il periodo di tempo durante il quale il farmaco è stato assunto; in altri termini l'intervallo di tempo intercorso tra l'assunzione della prima e dell'ultima dose;
- attuazione della terapia, che rappresenta un outcome multidimensionale derivante dal confronto tra 2 serie temporali: il regime di dosaggio del farmaco prescritto e la storia del dosaggio riferita al paziente mentre questo è ancora in trattamento.

Il database conteneva le storie dei dosaggi relative a 4783 pazienti ipertesi. I dati sono stati ricavati da 21 studi clinici in fase IV, di durata compresa tra 30 e 330 giorni relativi a 43 differenti antipertensivi, inclusi sartani (n=2088), calcio-antagonisti (n=937), ACE inibitori (n=665), beta-bloccanti (n=195) e diuretici (n=155). Nel dataset finale erano presenti i dati relativi a 478.630 giorni di terapia.

Circa la metà dei pazienti con prescrizioni di farmaci antipertensivi ha interrotto il trattamento entro 1 anno. Durante ogni giorno di trattamento, circa il 10% delle dosi programmate sono state omesse; il 42% di tali omissioni ha riguardato una singola dose giornaliera; nel 15% dei casi, le dosi sono state omesse per uno o due giorni consecutivi mentre nel 43% dei casi si è trattato di omissioni prolungate (≥ 3 giorni - cioè, i cosiddetti “drug holidays”).

Più del 95% dei pazienti ha saltato per almeno una volta l'anno l'assunzione di una singola dose (cioè la dose è stata assunta a distanza di oltre 30 ore rispetto a quella precedente); la metà dei pazienti ha saltato una singola dose giornaliera al mese, mentre il 48% ha effettuato un drug holiday all'anno (>78 ore) ed il 13% un drug holiday bimestrale (6 all'anno). Le dosi del fine settimana sono state omesse più frequentemente rispetto a quelle feriali (OR 1,13; 1,12-1,15). Infine, i pazienti sono stati classificati in assuntori mattutini (quelli in cui più del 75% delle dosi sono state assunte tra le 3 del mattino e le 3 del pomeriggio; n=4149), assuntori serali (quelli in cui più del 75% delle dosi sono state assunte tra le 3 del pomeriggio e le 3 del mattino; n=283) o assuntori variabili (pazienti non classificabili negli altri 2 gruppi; n=257).

Gli assuntori mattutini hanno dimostrato di effettuare il trattamento in maniera più corretta rispetto agli assuntori serali (OR: 1,38; 1,36-1,41), mentre questi ultimi hanno effettuato il trattamento in maniera più corretta degli assuntori variabili (OR: 1,48; 1,45-1,52). La maggior parte degli assuntori mattutini ha ommesso la dose della domenica mattina, mentre nel caso degli assuntori serali le dosi sono state omesse principalmente il sabato sera. La possibilità che un paziente potesse interrompere il trattamento prematuramente è risultata inversamente proporzionale rispetto alla dose prevista.

Da un punto di vista clinico, i risultati di tale studio possono essere considerati importanti per diverse ragioni. In primo luogo, vengono evidenziati i vari pattern di dosaggi che possono essere utilizzati nelle terapie a lungo termine. In secondo luogo, viene sottolineata l'importanza di identificare la causa alla base della non aderenza al trattamento: a seconda infatti che si tratti di scarsa esecuzione della terapia o di non persistenza al trattamento, gli interventi necessari cambiano in maniera sostanziale.

I pazienti che evidenziano una scarsa attuazione del trattamento devono essere aiutati a integrare nella propria routine la dose giornaliera di farmaco da assumere, mentre i pazienti che sono a rischio di imminente interruzione della terapia devono essere rimotivati nei confronti del

trattamento. Sebbene siano stati proposti degli approcci comportamentali per aumentare l'aderenza al trattamento, i dati ricavati in tale studio suggeriscono l'importanza di un approccio orientato verso la gestione del paziente, che può essere aiutato ad evitare l'interruzione precoce della terapia attraverso l'attuazione di programmi motivazionali volti a migliorare la qualità del suo regime terapeutico.

In definitiva, lo studio dimostra che l'interruzione precoce del trattamento e l'attuazione subottimale del regime terapeutico prescritto sono gli aspetti più frequenti della scarsa aderenza ai trattamenti antipertensivi. I difetti nell'esposizione al farmaco che si verificano in conseguenza di tali errori possono essere una delle principali cause dello scarso controllo della pressione arteriosa e dell'elevata variabilità nella risposta ai farmaci antipertensivi.

Riferimento bibliografico

Vrijens B et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114-7.

L'integrazione con acidi grassi omega 3 riduce il rischio a un anno di fibrillazione atriale nei pazienti ospedalizzati per infarto del miocardio

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Attualmente non esiste ancora un consenso su come migliorare la prevenzione e il trattamento della fibrillazione atriale (AF).

Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze e l'attenzione sull'azione cardioprotettiva degli acidi grassi omega-3 (n-3 polyunsaturated fatty acids, PUFA*). Studi epidemiologici (*Kromhout D et al. Int J Epidemiol* 1995; 24: 340-5. *Daviglus ML et al. N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53. *Yuan JM et al. Am J Epidemiol* 2001; 154: 809-16. *Hu FB et al. JAMA* 2002; 287: 1815-21. *Mozaffarian D et al. Circulation* 2003; 107: 1372-77. *Fraser GE et al. Arch Intern Med* 1992; 152: 1416-24. *Rodriguez BL et al. Circulation* 1996; 94: 952-56. *Albert CM et al. JAMA* 1998; 279: 23-28) e studi clinici controllati e randomizzati (*Burr ML et al. Lancet* 1989; 30: 757-61. *GISSI Prevenzione Investigators, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet* 1999; 354: 447-55) hanno confermato il ruolo degli n-3 PUFA nel ridurre la mortalità per tutte le cause e gli eventi cardiovascolari nei pazienti con precedente infarto miocardico (IM).

Questi effetti sembrano essere mediati da una riduzione delle aritmie ventricolari (*Marchioli R et al, GISSI-Prevenzione Investigators. Circulation* 2002; 105: 1897-903).

L'obiettivo del presente studio, condotto dal Dipartimento di Farmacologia ed Epidemiologia del Consorzio Mario Negri Sud, era quello di analizzare, nella reale pratica clinica, l'uso degli n-3 PUFA come terapia farmacologica e verificare il potenziale rapporto tra questo trattamento e il verificarsi di AF, mediante l'impiego di database amministrativi.

Sono state effettuate analisi mediante il record-linkage di tre banche dati (i registri di dimissione ospedaliera, le banche dati di prescrizione, il registro civile) su un totale di 2.239.205 soggetti in sei unità sanitarie locali nel Nord e del Sud Italia, nel periodo gennaio 2002-dicembre 2004.

La popolazione dello studio era rappresentata da tutti i pazienti dimessi nel corso di 12 mesi, con una diagnosi primaria di infarto acuto del miocardio (codice ICD-9: 410), sopravvissuti alla data indice di ospedalizzazione e nei quali non era stata riscontrata AF durante l'IM.

Il follow-up per ogni paziente è stato esteso dalla data indice a 1 anno o fino al verificarsi di un evento importante prima del 360mo giorno.

Gli end point primari erano la mortalità da qualsiasi causa e il primo evento di AF che ha richiesto l'ospedalizzazione.

Nello studio sono stati identificati e inclusi 3242 pazienti in totale. Di questi, 215 (6,6%) hanno ricevuto almeno una prescrizione di n-3 PUFA nel corso del follow-up e si sono resi disponibili per l'analisi di mortalità da tutte le cause.

Relativamente all'evento “sopravvivenza all'IM senza la presenza di AF”, erano disponibili i dati di 208 pazienti, perché a 7 pazienti era stato prescritto n-3 PUFA dopo ospedalizzazione in presenza di AF.

I pazienti esposti al trattamento (anche una sola prescrizione a questi agenti sia prima che dopo il ricovero ospedaliero) con n-3 PUFA durante il follow-up erano più giovani (65 vs 68 anni), prevalentemente di sesso maschile (79 vs 68%) e con un profilo di rischio cardiovascolare inferiore, espresso da una prevalenza significativamente minore di ipertensione (53 vs 60%), diabete (18 vs 28%), precedente coronaropatia (CAD, 7 vs 13%), insufficienza cardiaca (8 vs 14%) e BPCO (6 vs 14%).

Nei pazienti esposti a n-3 PUFA è stato osservato un miglioramento degli outcome sia per la mortalità da tutte le cause sia per la sopravvivenza libera da AF. Quattro dei 208 pazienti (1,9%) esposti a n-3 PUFA sono stati ricoverati in ospedale con AF rispetto ai 467 dei 3034 (15,4%) non esposti al trattamento [PS- quintile aggiustato (HR 0.19 (95% CI 0.07–0.51, p= 0.001).

Tre su 215 (1,4%) pazienti esposti a n-3 PUFA sono deceduti nel corso del primo anno di follow-up rispetto ai 374 dei 3027 (12,4%) non esposti [PS-quintile aggiustato (HR 0,15 (95% CI 0.05-0.46, p=0.001).

Questo studio è il primo a dimostrare che una formulazione farmaceutica a base di acidi grassi omega 3 ha un effetto favorevole sull'incidenza a un 1 anno di AF nei pazienti in cui si è già verificato un IM. Nello specifico, la terapia farmacologica con n-3 PUFA ha ridotto significativamente il rischio ad un 1 anno di AF in una coorte di pazienti ospedalizzati per IM e senza fibrillazione atriale alla dimissione.

I meccanismi biochimici e cellulari dell'azione antiaritmica rimangono ancora controversi, come sottolineato da una metanalisi (Jordan H et al. *Evid Rep Technol Assess* 2004; 92: 1–8) che ha rivisitato e confrontato i dati ottenuti in modelli animali, organi e cellule isolate. Inoltre, la loro efficacia nel prevenire alterazioni elettrofisiologiche è stata documentata anche in miociti atriali isolati di ratto (Jahangiri A et al. *Mol Cell Biochem* 2000; 206: 33–41).

I risultati di questo studio epidemiologico hanno contribuito alla formulazione e all'avvio di un clinical trial randomizzato per verificare l'efficacia degli acidi grassi omega-3 nella AF.

(*) In Italia gli esteri etilici degli acidi omega-3, alla dose di 1 g per via orale (Seacor[®], Esapent[®], Eskim[®]), ATC C10AX06, sono in classe A con nota AIFA 13. Le condizioni di rimborsabilità a carico del SSN prevedono il trattamento delle dislipidemie familiari e la prevenzione secondaria in soggetti con pregresso infarto del miocardio.

Oltre ai prodotti precedentemente citati occorre ricordare che esistono in commercio diversi integratori alimentari, quindi come tali non classificati come specialità medicinali e a totale carico del cittadino, che contengono varie percentuali di n-3 PUFA.

Riferimento bibliografico

Macchia A et. al. Omega-3 fatty acid supplementation reduces one-year risk of atrial fibrillation in patients hospitalized with myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 627–34.

Isotretinoina e rischio di depressione in pazienti con *acne vulgaris*: uno studio "case-crossover"

A cura delle Dott.sse Laura Franceschini e Sandra Sigala

L'isotretinoina è un farmaco efficace nel trattamento dell'acne severa nodulare resistente. L'efficacia del trattamento e i buoni risultati ottenuti dopo la terapia dovrebbero portare un miglioramento anche in termini di qualità di vita e diminuzione dell'ansia e della depressione. In alcuni studi, tuttavia, è stata osservata un'associazione tra uso di isotretinoina e diagnosi di depressione, anche se con risultati contrastanti.

Nel periodo 1982-2000, la FDA ha ricevuto 37 report di suicidio e 394 casi di depressione in pazienti esposti all'isotretinoina. Inoltre, nell'Adverse Event Reporting System statunitense, l'isotretinoina è il quinto medicinale più frequentemente correlato alla depressione e il decimo per quanto riguarda i report di suicidio. Questo ha portato alcune Autorità regolatorie (incluso il Canada, dove si è svolto il presente studio) a far includere la depressione tra gli effetti collaterali riportati nel foglietto illustrativo.

Alla luce di dati, ancora incerti e contraddittori, lo scopo di questo studio è determinare se ci sia una correlazione statisticamente significativa tra assunzione di isotretinoina e diagnosi di depressione in pazienti affetti da *acne vulgaris*.

Gli autori hanno ottenuto i dati da un database amministrativo (Règie de l'Assurance Maladie du Québec, RAMQ) e dal database delle dimissioni dell'ospedale di Quebec (Med-Echo), utilizzando uno studio di tipo case-crossover. In questo tipo di studio, i pazienti diventano il controllo di se stessi in seguito all'esposizione all'evento in intervalli di tempo diversi. Gli intervalli di tempo nei quali si determinava l'esposizione erano i periodi di controllo ed i periodi di rischio. Il periodo di rischio era l'intervallo di tempo immediatamente prima dell'evento. I periodi di controllo erano gli intervalli di tempo che precedevano il periodo di rischio e che erano di uguale durata; questi periodi rappresentavano la frequenza basale di esposizione all'evento senza che questo provocasse alterazioni in ciascun soggetto nello studio. L'evento indice era la diagnosi di depressione o il ricovero ospedaliero per depressione, il periodo di rischio era l'intervallo di tempo (5 mesi) immediatamente precedente all'evento; il periodo di controllo era un intervallo di tempo precedente e di uguale durata del periodo di rischio.

I pazienti eleggibili dovevano aver ricevuto almeno una prescrizione di isotretinoina nel periodo 1984-2003 ed una prima diagnosi di depressione o un ricovero ospedaliero per depressione, definita in base ai codici dell'ICD-9. I casi con diagnosi di depressione o ricoveri per depressione dovevano avere avuto una prescrizione di un antidepressivo nel mese successivo e una diagnosi di *acne vulgaris* nell'anno precedente alla data indice. Una precedente diagnosi di depressione era un criterio di esclusione. Il periodo di rischio è stato stabilito in 5 mesi, in base alla letteratura. Il periodo di controllo era separato dal periodo di rischio da due mesi di wash out, cioè il periodo minimo che doveva intercorrere tra due cicli di trattamento con isotretinoina.

I dati ottenuti sono poi stati elaborati secondo metodi statistici complessi per valutare sia la differenza tra esposti e non esposti sia l'eventuale correlazione tra dose di isotretinoina assunta e depressione.

Dei 30496 soggetti valutati, 126 (0,4%) rispondevano a tutti i criteri di inclusione. Sono quindi stati considerati 126 casi e 126 controlli. L'età media era di 28,1 anni, circa il 40% della popolazione era di sesso maschile e la maggioranza era residente in zone urbane.

I risultati hanno dimostrato che i casi esposti all'isotretinoina nei 5 mesi del periodo di rischio e di quello di controllo erano rispettivamente 41 e 28; di questi, 26 casi erano esposti nel periodo di rischio ma non in quello di controllo e 13 erano esposti nel periodo di controllo, ma non di rischio.

(rischio relativo grezzo: $26/13 = 2,0$). Il rischio relativo corretto per l'associazione isotretinoina e depressione è risultato 2,68 (95% CI 1,10-6,48).

Per valutare se i risultati ottenuti potessero in qualche modo essere influenzati da una maggiore attenzione da parte dei medici alla ricerca di sintomi depressivi, gli autori hanno confrontato i risultati dei due periodi separatamente (prima e dopo l'introduzione nel foglietto illustrativo, nel Maggio 2000, della depressione come effetto collaterale) senza trovare differenze statisticamente significative.

Gli autori affermano che i loro risultati dimostrano un'associazione tra isotretinoina e depressione in pazienti con *acne vulgaris*. Il rischio di depressione in soggetti che non avevano alcun precedente aumenta di quasi tre volte dopo l'esposizione a isotretinoina.

Uno dei limiti di questo studio, sottolineato dagli autori stessi, è il numero esiguo di pazienti inclusi. Inoltre, l'acne come tale è già correlata allo sviluppo di depressione, ideazione suicidaria e suicidio e quindi potrebbe costituire un fattore di confondimento importante.

A causa della natura retrospettiva dello studio e della mancanza di dati clinici, non è stato possibile valutare come altro fattore la severità dell'acne, anche se gli autori hanno tentato di considerare questo dato inserendo nell'analisi il numero di visite dermatologiche come indicatore di gravità della malattia. L'utilizzo di database di tipo amministrativo non permette inoltre di valutare variabili quali il fumo, il consumo di alcool e l'uso di farmaci illeciti. Queste variabili sono tipicamente associate a disturbi depressivi, ma secondo gli autori è improbabile che possano variare nel corso di un anno e vengono pertanto considerate come variabili tempo-indipendenti, automaticamente aggiustate dal disegno dello studio. Infine, dai database non si possono ricavare dati sull'aderenza dei pazienti alla terapia che può essere desunta dal rinnovo della prescrizione dopo il primo ciclo.

Molti studi in letteratura hanno indagato le basi biologiche della depressione provocata dall'isotretinoina, farmaco strutturalmente simile alla vitamina A. È importante sottolineare che irritabilità e sintomi depressivi sono stati riportati in casi di ipervitaminosi A; uno studio ha dimostrato che l'esposizione all'acido retinoico provoca una perdita di cellule dell'ippocampo nei topi (Sakai Y et al. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1021: 436). Un altro studio condotto su animali da esperimento trattati cronicamente con isotretinoina a dosaggi simili a quelli utilizzati nell'uomo ha dimostrato dei comportamenti assimilabili a disturbi depressivi (*Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1919). Infine, uno studio effettuato su pazienti con acne trattati con isotretinoina o con antibiotici ha osservato una diminuzione del metabolismo delle cellule della corteccia orbitofrontale, regione coinvolta nella depressione, nei pazienti trattati con isotretinoina e non in quelli trattati con antibiotici (Bremner JD et al. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 983).

In conclusione, gli autori raccomandano di seguire attentamente i pazienti in terapia con isotretinoina con particolare attenzione allo sviluppo di sintomi depressivi e suggeriscono, inoltre, la possibilità di modificare le attuali linee guida, inserendo una valutazione psichiatrica dei pazienti prima di iniziare un trattamento con isotretinoina.

Riferimento bibliografico

Azoulay L et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 526-32.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina per il trattamento della depressione unipolare: una revisione sistematica di RCT a lungo termine

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

Nel corso dell'ultima decade, l'utilizzo degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) per il trattamento della depressione è aumentato significativamente.

Le linee guida raccomandano una terapia di attacco della durata di 6-9 mesi dopo il primo episodio depressivo ed una terapia di mantenimento più lunga, di durata indefinita, per la prevenzione delle ricadute dopo episodi successivi.

I trial a lungo termine randomizzati e controllati utilizzano generalmente uno di due possibili disegni di studio: il trial di “interruzione”, oppure il disegno “classico”. Nel primo caso, in un primo tempo tutti i pazienti vengono trattati in aperto con una terapia farmacologica; i pazienti che hanno risposto al trattamento entrano in una seconda fase in cui sono randomizzati a proseguire la terapia farmacologica o a placebo.

Il disegno classico, invece, prevede due bracci paralleli di trattamento: i pazienti con un episodio acuto di depressione vengono randomizzati al trattamento farmacologico o a placebo e tutti i soggetti che hanno ottenuto una risposta clinicamente significativa proseguono con il loro schema di trattamento fino alla fine dello studio.

Una recente revisione sistematica basata principalmente su studi di interruzione ha dimostrato che i pazienti che hanno avuto un miglioramento dei sintomi durante una terapia a lungo termine con SSRI hanno il 70% di probabilità in meno di andare incontro a ricadute nei 36 mesi successivi rispetto ai soggetti che hanno assunto una terapia a breve termine.

In questa revisione sono state esaminate l'efficacia e l'accettabilità di una terapia a lungo termine con SSRI rispetto al placebo nel trattamento della depressione da moderata a severa includendo anche i pazienti con comorbidità maggiori. Inoltre, sono stati esaminati degli indicatori di qualità delle evidenze e del loro impatto clinico.

Gli studi considerati, pubblicati tra il 2003 e il 2004 e reperiti mediante Medline o Embase, erano relativi a fluoxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina e sertralina.

Sono stati inclusi i trial che hanno coinvolto pazienti di età ≥ 18 anni, con diagnosi di depressione maggiore (secondo il DSM, terza edizione, terza edizione modificata o quarta edizione), trattati con SSRI o placebo secondo il disegno classico del trial randomizzato e controllato a due bracci paralleli di trattamento.

La terapia veniva definita a lungo termine se aveva una durata superiore a 6 mesi. Non sono state prese in considerazione restrizioni per quanto riguarda la comorbidità.

Sono stati definiti tre outcome primari dello studio:

- 1) la risposta al trattamento definita come un aumento del 50% nel punteggio della depressione rispetto all'inizio della terapia;
- 2) la remissione definita come un punteggio ≤ 7 alla scala di Hamilton per la depressione; 3) il numero di drop-out come misura dell'accettabilità del trattamento.

Outcome secondari erano la qualità di vita, la necessità di terapie aggiuntive di supporto, l'autolesionismo (inclusi i tentativi di suicidio e quelli compiuti), la ripresa dell'attività lavorativa.

Sono stati identificati 2693 studi, di cui sono stati presi in considerazione solo 6 poichè i rimanenti non rispettavano i criteri di inclusione, condotti su un totale di 1299 pazienti con diagnosi di depressione moderata-severa che erano stati randomizzati al farmaco (sertralina 50-200 mg/die, citalopram 20-60 mg/die o paroxetina 20 mg/die) o a placebo. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di 6-8 mesi. Nessuno dei 6 studi esaminati aveva una durata superiore a 12 mesi.

Dall'analisi statistica dei risultati è stato possibile osservare un aumento statisticamente significativo della risposta alla terapia farmacologica rispetto al placebo (OR 1.66, 95% CI 1.12-2.48) ma non della remissione dalla malattia (OR 1.46, 0.92-2.32) o dell'accettabilità (OR 0.87, 0.67-1.14). Gli effetti positivi della terapia sono apparsi maggiori nei pazienti non affetti da comorbidità.

I principali limiti di questa revisione sono legati alla debolezza degli studi inclusi. Gli studi, infatti, presentano un moderato rischio di bias legato all'insufficiente descrizione della metodologia

utilizzata; nessuno studio aveva una durata superiore ai 12 mesi; l'outcome principalmente riportato era la "risposta al trattamento" piuttosto che la "piena remissione". 4 dei 6 studi considerati riportavano i risultati dopo un'osservazione a posteriori, metodo che può sottostimare i reali effetti della terapia in trial a breve termine ma può sovrastimare gli interventi attivi negli studi a lungo termine. Inoltre, cinque di questi studi erano sponsorizzati da industrie farmaceutiche. Infine, la popolazione presa in esame era poco rappresentativa di quella generale dal momento che in cinque trial sono stati esclusi pazienti che abusavano di sostanze e/o con ideazioni suicidarie, situazioni molto frequenti tra i soggetti affetti da depressione.

Alla luce dell'analisi dei dati ottenuti, gli autori rilevano la carenza di studi classici randomizzati e controllati sull'utilizzo di SSRI nel trattamento della depressione per un periodo maggiore di 1 anno.

I risultati della revisione supportano le correnti raccomandazioni sull'utilizzo della terapia antidepressiva per 6-9 mesi dopo il primo episodio ma non danno indicazioni in merito a trattamenti più prolungati.

L'editoriale di accompagnamento alla revisione evidenzia come i risultati in termini di efficacia della terapia antidepressiva deducibili da trial a breve termine siano di minima rilevanza dal momento che si tratta di pazienti con episodi depressivi cronici o ricorrenti. Viene poi ribadito che spesso la sicurezza e l'efficacia terapeutica sono verificati su campioni di pazienti con caratteristiche difformi rispetto alla popolazione generale. Bisognerebbe, inoltre, avere a disposizione maggiori evidenze cliniche per riuscire a stabilire come e quando impostare una corretta terapia antidepressiva.

Riferimenti bibliografici

Dorian Deshauer MD et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 178: 1293-301.

Rush JA. Developing the evidence for evidence-based practice. *CMAJ* 2008; 178: 1313-15.

Ginkgo biloba per la prevenzione del declino cognitivo: un *trial* randomizzato contro placebo

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'articolo descrive i risultati di uno studio disegnato per valutare: 1) la fattibilità di uno studio di prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio di demenza (età >85 anni); 2) la sicurezza di un estratto di ginkgo biloba (GBE) standardizzato in questa popolazione; 3) la capacità di GBE di ritardare il progredire della compromissione cognitiva.

GBE è stato scelto in quanto: 1) è già usato anche in soggetti molto anziani (*Kishiyama SS et al. Altern Ther Health Med. 2005; 11: 48-53*); 2) studi preclinici hanno mostrato che agisce come antiossidante e su altri importanti meccanismi dell'invecchiamento cerebrale (*Christen Y. Am J Clin Nutr 2000; 71: 621S-629S*); 3) studi clinici suggeriscono la sua efficacia nel ritardare il manifestarsi della malattia di Alzheimer [AD] (*Oken BS. Arch Neurol 1998; 55: 1409-15; Oken BS. Blackwell Science 2002: 518-23*); 4) presenta un favorevole profilo di sicurezza; 5) l'uso di GBE, se efficace e sicuro, potrebbe essere ampiamente adottato come trattamento relativamente economico e già disponibile.

Si tratta di uno studio pilota randomizzato, in doppio cieco, contro placebo con un follow-up di 42 mesi, condotto dall'*Oregon Center for Complementary and Alternative Medicine in Neurological Disorders* e dal *National Institute of Aging-Layton Aging and Alzheimer's Disease Center*. Il GBE standardizzato (contenente almeno il 6% di terpeni lattoni e il 24% di flavonoidi glicosidi) è stato

somministrato alla dose di 240 mg/die (80 mg x 3 volte/die). Tutti i partecipanti hanno ricevuto un preparato multivitaminico standard contenente 40 UI di vitamina E, così da compensare eventuali e saltuarie interruzioni nell'assunzione del farmaco sperimentale.

Criteri di inclusione sono stati: età ≥ 85 anni, nessun disturbo di memoria, funzione mnemonica normale definita dal punteggio della *Logical Memory* del *Wechsler Memory Scale-Revised* (WMS-R), aggiustato in base al grado di istruzione, punteggio *Mini-Mental State Examination* (MMSE) >23 , *Clinical Dementia Rating* (CDR)=0; 7) assenza di sintomi depressivi, punteggio alla *Center for Epidemiology Studies Depression Scale* (CES-D-10) <4 .

I soggetti sono stati interpellati per posta ed invitati a partecipare allo studio: tra agosto 2000 e settembre 2001 sono state inviate 10700 lettere di invito a residenti nell'area di Portland (Oregon, USA) eligibili per età. I 636 che hanno aderito sono stati esaminati in due fasi: la prima, tramite un'intervista telefonica condotta per valutare la presenza di condizioni mediche di esclusione e lo status cognitivo, e, la seconda, attraverso una visita a domicilio durante la quale è stata effettuata una valutazione cognitiva e sono stati ottenuti il consenso informato, un campione ematico e l'anamnesi. Nel corso dello studio i partecipanti sono stati seguiti tramite interviste annuali e visite ogni 6 mesi per valutare i cambiamenti dello stato di salute, il punteggio MMSE, i sintomi di depressione, la vita quotidiana (punteggio secondo la scala *activities of daily living*), le terapie in atto e la relativa posologia e la storia clinica (nuovi ricoveri o diagnosi ed eventi avversi).

Gli *outcome* esaminati sono stati: 1) il declino cognitivo moderato, definito come progressione del CDR da 0 a 0,5; 2) il declino nel tempo della funzione mnemonica, misurata attraverso il *Consortium to Establish a Registry for AD 10-word Word List Delayed Recall test*; 3) gli eventi avversi.

Tra i 118 soggetti esaminati, 60 (50,8%) erano nel gruppo GBE e 58 (49,2%) in quello placebo. La durata media (SD) del follow-up è stata 3,15 (0,88) anni per l'intera coorte: 3,29 (0,77) anni per il gruppo GBE e 3,00 (0,98) anni per quello placebo. Sono stati registrati 16 decessi (26,6%) nel gruppo GBE e 13 (21,6%) in quello placebo ($p=0.57$). I *dropout* sono stati di modesta entità e senza differenze tra i due gruppi: 5 (8,3%) con GBE vs 5 (8,6%) con placebo.

Durante il follow-up in 21 casi (17,8%) si è avuto una progressione a CDR=0,5: 7 nel gruppo GBE e 14 in quello placebo. In 18 casi sono stati registrati almeno 2 CDR=0,5 consecutivi. Progressioni successive a CDR $\geq 1,0$ sono state osservate in 4 casi: 1 nel gruppo GBE e 3 in quello placebo. Le curve di sopravvivenza di *Kaplan-Meier*, utilizzate per analizzare l'andamento della progressione a CDR=0,5, hanno mostrato che il gruppo GBE aveva una minore progressione del CDR da 0 a 0,5; ciononostante l'analisi statistica primaria ha indicato che l'uso di GBE non ha comportato una riduzione del rischio di progressione a CDR = 0,5 (log-rank test, $p=0.06$).

Il 68,6% dei partecipanti (65,0% nel gruppo GBE ed il 72,4% in quello placebo) ha soddisfatto i criteri di aderenza alla terapia (assunzione di un numero di unità posologiche compreso tra l'80% e il 110% di quelle prescritte, valutata nei primi 6 mesi dello studio). Cinque soggetti hanno assunto un numero di unità maggiore rispetto a quello prescritto: 2 (102% e 140%) nel gruppo GBE e 3 (104%, 117% e 118%) nel gruppo placebo. L'analisi statistica secondaria, che ha considerato l'aderenza alla terapia, ha indicato un effetto protettivo di GBE sulla progressione da CDR = 0 a 0,5 [*hazard ratio* (HR) = 0,33, 95% CI 0,12 – 0,89]. Questo risultato non è variato dopo il controllo per altre covariabili al *baseline* (HR 0,32, 95% CI 0,11–0,93) tra le quali solo i sintomi di depressione sono risultati predittivi di progressione. GBE ha inoltre mostrato un effetto protettivo nei confronti del declino della memoria.

Non c'è stata differenza tra i gruppi nel numero di eventi avversi. Nel gruppo GBE, rispetto al gruppo placebo, è stata tuttavia registrata una maggiore incidenza di *stroke* e di attacco ischemico transitorio (7 vs 0; $p = 0,01$). Tutti gli *stroke*, eccetto uno, sono stati non emorragici; nessuno è risultato fatale durante lo studio e, sia l'unico caso di *stroke* emorragico, sia i 4 soggetti non

emorragici, hanno proseguito lo studio. Non sono state osservate differenze tra i gruppi nell'incidenza di eventi emorragici quali epistassi come ulcere gastrointestinali, epistassi ed ecchimosi ed emorragie da ulcere gastrointestinali.

L'uso di un estratto standardizzato di GBE ha dimostrato un effetto protettivo sulla progressione del CDR da 0 a 0,5 e sul declino della memoria. Nel gruppo GBE è stato registrato un maggior numero di casi di *stroke* ed attacco ischemico transitorio. Entrambe queste osservazioni richiedono conferma in ulteriori studi.

Nella discussione gli autori sottolineano che l'assenza di efficacia di GBE nel proteggere dalla progressione a CDR = 0,5 indicata dall'analisi statistica primaria è potenzialmente da imputare alla limitata potenza del campione ed alla ridotta durata del *follow-up*. Inoltre, poiché dallo studio è emerso che l'aderenza alla terapia ha influenzato l'efficacia del trattamento con GBE, in futuri trial di prevenzione primaria, condotti su anziani a rischio di demenza, sarà importante valutare questo punto.

Riferimento bibliografico

Dodge et al. A randomized placebo-controlled trial of ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008 May 6;70:1809-17.

Corticosteroidi e mortalità in bambini affetti da meningite batterica

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

In pazienti adulti la terapia adiuvante con corticosteroidi (CCS) riduce significativamente la mortalità associata a meningite batterica.

I CCS determinano effetti positivi come l'attenuazione della risposta infiammatoria, ma possono ridurre la penetrazione degli antibiotici nel liquido cefalorachidiano, provocare eventi avversi come sanguinamento gastrointestinale e mascherare l'insuccesso della terapia antimicrobica in quanto, contrastando l'insorgenza delle febbre, viene a mancare una spia di persistenza dell'infezione.

A differenza degli adulti, gli studi effettuati in pazienti pediatriche hanno dato esito a risultati contrastanti. Solo un piccolo trial (*Daoud AS et al. Eur J Pediatr* 1999; 158: 230-3) ha specificatamente valutato l'impiego dei CCS nei neonati e non ha evidenziato differenze nella mortalità tra trattati e controlli.

Per stabilire gli effetti di una terapia adiuvante con CCS su mortalità e durata del ricovero in bambini con meningite batterica trattati in strutture ospedaliere specialistiche (in aree in cui la meningite da *H. influenzae* non è più prevalente), è stato condotto uno studio multicentrico, retrospettivo di coorte tra il gennaio 2001 ed il dicembre 2006, che ha coinvolto 2780 bambini.

I dati sono stati ottenuti dal *Pediatric Health Information System* (PHIS), un database statunitense amministrativo contenente dati relativi a 27 strutture ospedaliere pediatriche. Sono stati esclusi i pazienti cui era stato inserito uno shunt ventricolare prima dell'episodio meningitico. La terapia adiuvante con CCS è stata definita come la somministrazione di desametasone, idrocortisone o metilprednisolone per endovena al primo giorno di ricovero. Le comorbidità considerate nello studio sono state: neoplasie (ematologiche e non), cardiopatie congenite, infezione da HIV, prematurità, infezioni postoperatorie ed anemia falciforme. Altri farmaci assunti sono stati anticonvulsivanti (diazepam, lorazepam, fosfenitoina, fenitoina, pentobarbital, fenobarbital e valproato) e molecole vasoattive (dobutamina, dopamina, epinefrina e norepinefrina).

L'outcome principale è stato misurato in termini di latenza del decesso del paziente o della sua dimissione; la principale esposizione considerata è stata l'assunzione di terapia adiuvante con CCS nelle prime 24 h di ricovero.

L'età media dei bambini inclusi nello studio era 3,4 anni (mediana 9 mesi; range interquartile [IQR]: 0-6 anni). L'agente etiologico più frequente è stato lo *Streptococcus pneumoniae*. Durante il primo giorno di ricovero, 1084 bambini (39%) hanno ricevuto vancomicina, 444 (16%) terapia anticonvulsivante e 274 (9,9%) infusioni vasoattive. L'intubazione endotracheale è stata necessaria per 176 bambini (6,3%).

La terapia adiuvante con CCS è stata somministrata a 248 bambini (8,9%) e la molecola più utilizzata è stata il desametasone (75% dei casi).

La percentuale di pazienti che ha ricevuto terapia adiuvante è aumentata nel tempo, passando da un nadir di 5,8% nel 2001 ad un picco di 12,2% nel 2006 ($p=0.004$). Il ricorso ai CCS variava a seconda dell'ospedale considerato: in media i pazienti che hanno ricevuto CCS sono il 7,5% per ospedale [range 0%-36,8% (IQR: 3,7%-11,7%)].

Il tasso di mortalità è stato del 4,2% (95% CI 3,5-5,0%); il tasso cumulativo di mortalità è stato di 2,2% e 3,1% rispettivamente nella 7^a e 28^a giornata di ricovero. Il 23% dei decessi si è verificato nella 1^a giornata e circa la metà nella 1^a settimana.

Nel sottogruppo di pazienti con meningite pneumococcica ($n=504$), il 29% dei decessi si è verificato nella 1^a giornata ed il 71% nella 1^a settimana. Sono deceduti 15 bambini (6,0%) trattati con CCS e 102 (4,0%) non trattati con CCS (RR 1,50; IC 95%: 0,89-2,54). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel tempo di decesso (log-rank $p=0.57$). La mediana complessiva (IQR) della durata della degenza è stata di 11 giorni (7-20). La mediana (IQR) della durata della degenza nei bambini trattati con CCS è stata di 12 (7-21) giorni vs 10 (6-20) di quelli non trattati.

Stratificando i risultati per agente infettivo, non sono state riscontrate differenze nella mortalità tra chi veniva trattato o meno con CCS sia in caso di infezione da *S. pneumoniae* ($n=504$) (HR: 0,53; IC 95%: 0,11-2,51) che da *N. meningitidis* ($n=280$) (HR: 1,39; IC 95%: 0,39-5,03). Non sono state riscontrate differenze significative neanche nella durata del ricovero (*S. pneumoniae*: HR, 1,03; IC 95%: 0,81-1,31; *N. meningitidis*: HR, 0,70; IC 95% CI, 0,42-1,19).

Secondo questo studio, la terapia adiuvante con CCS non si associa a riduzione della mortalità o durata della degenza ospedaliera, indipendentemente dall'età dei bambini e dall'agente infettivo.

I risultati differiscono da quelli ottenuti in pazienti adulti per diversi motivi: gli adulti possono avere fattori predisponenti diversi per la meningite o una diversa risposta infiammatoria e il tasso di mortalità per meningite pneumococcica nei bambini è più basso rispetto agli adulti (4,2% vs 34%) (de Gans J, van de Beek D. *N Engl J Med* 2002; 347: 1549-56).

Lo studio presenta diverse limitazioni: la codifica della diagnosi di dimissione può non corrispondere a patologie o patogeni specifici; potrebbero esserci dei fattori di confondimento relativi all'indicazione della terapia con CCS; il numero di pazienti considerati nei vari sottogruppi è relativamente piccolo, impedendo quindi di rilevare piccole ma significative differenze in questi sottogruppi; non sono stati accertati tempi e dosi della somministrazione di CCS; lo studio non è in grado valutare i possibili benefici terapia con CCS su perdita dell'udito e morbilità neurologica. Inoltre, una terapia adiuvante con CCS potrebbe migliorare la qualità di vita a lungo termine in alcuni pazienti con meningite batterica.

In conclusione, questo studio non ha riscontrato un'associazione tra uso di terapia adiuvante con CCS e sopravvivenza o durata della degenza ospedaliera in bambini affetti da meningite batterica. Tuttavia, il ricorso a questo tipo di terapia è in aumento e sarebbe quindi opportuno disegnare un trial randomizzato per valutare i possibili benefici su morbilità e mortalità in questa tipologia di pazienti.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Mongelluzzo J et al. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. JAMA 2008; 299: 2048-55.

Effetto di clopidogrel sul fallimento precoce delle fistole arterovenose per l'emodialisi. Uno studio clinico controllato

A cura delle Dott.sse Sabrina Montagnani, Benedetta Parisi e del Dott. Marco Tuccori

La fistola arterovenosa rappresenta il sistema preferito di accesso vascolare per l'emodialisi, in considerazione della frequenza ridotta di trombosi e di infezioni associate a tale procedura e dei costi inferiori rispetto al graft sintetico e al catetere venoso centrale. Tuttavia una percentuale non trascurabile di nuove fistole non raggiunge mai una maturazione sufficiente a consentirne l'impiego per l'emodialisi, il che rappresenta il maggiore ostacolo alla diffusione dell'uso della fistola come accesso vascolare. Studi su campioni ridotti di pazienti, che non possono considerarsi conclusivi, hanno suggerito che il trattamento con antiaggreganti nel periodo post-operatorio può ridurre lo sviluppo di trombosi nelle nuove fistole.

L'obiettivo di questo studio era verificare se il trattamento con clopidogrel fosse in grado di ridurre l'incidenza del fallimento precoce di nuove fistole per il loro impiego in emodialisi.

Lo studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha arruolato pazienti provenienti da 9 centri nefrologici negli USA tra il 2003 e il 2007. I soggetti, sottoposti a creazione di una nuova fistola localizzata agli arti superiori, sono stati considerati arruolabili se erano già in trattamento di mantenimento con emodialisi o se era previsto l'inizio di emodialisi di mantenimento entro 6 mesi. I criteri di esclusione maggiori prevedevano: sanguinamento attivo o sanguinamenti che avessero richiesto trasfusione di eritrociti nelle 12 settimane precedenti l'arruolamento, conta piastrinica inferiore a 75.000/ μ L, presenza di coagulopatia, presenza di ulcera acuta, pressione sistolica >200 mmHg o pressione diastolica >115 mmHg, malattia epatica in stadio avanzato, impossibilità a sospendere nel periodo dello studio terapie antiaggreganti o anticoagulanti in atto, gravidanza e uso di sostanze d'abuso.

I soggetti sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dose di carico 300 mg al giorno 1; dose di mantenimento 75 mg/die nei 41 giorni successivi) o placebo nelle 24 ore successive alla creazione della nuova fistola, con stratificazione in base alla localizzazione della fistola (braccio o avambraccio) e al centro di arruolamento. La raccolta dei dati è stata effettuata al basale e dopo 6 settimane dalla creazione della fistola e poi mensilmente fino a quando la fistola non fosse giudicata utilizzabile.

L'outcome primario era rappresentato da insorgenza di trombosi valutata alla sesta settimana dalla creazione della fistola. La fistola è stata classificata aperta nel caso fosse auscultabile un rumore con lo stetoscopio durante sistole e diastole ad almeno 8 cm dall'anastomosi arterovenosa. L'outcome secondario era il fallimento della fistola nel raggiungere l'adeguatezza per la dialisi. Una fistola veniva definita adeguata quando era possibile utilizzarla per una dialisi con due aghi e con una velocità ottimale di flusso sanguigno della macchina (≥ 300 mL/min) durante 8 delle 12 sessioni di dialisi comprese in un periodo di accertamento della adeguatezza della fistola di 30 giorni. Un *board* di monitoraggio dei dati e della sicurezza (DSMB) ha approvato il protocollo, realizzato una revisione dei dati di sicurezza ogni 6 mesi e valutato ad interim i dati di efficacia.

L'arruolamento dei pazienti è stato interrotto dal DSMB nell'ottobre 2007, dopo la quarta analisi ad interim dei dati di efficacia. La raccomandazione per la sospensione dello studio era basata su regole prestabilite di interruzione per l'efficacia dell'intervento sull'end point primario. Riconoscendo l'importanza della determinazione dell'effetto di clopidogrel sull'outcome secondario (adeguatezza della fistola), il DSMB ha considerato calcoli di potenza condizionata (condizionata ai risultati dello studio) per l'adeguatezza della fistola prima di decidere l'interruzione dell'arruolamento. Questi calcoli indicavano che la prosecuzione dello studio non avrebbe potuto

mostrare un beneficio statisticamente significativo di clopidogrel sull'outcome di adeguatezza ed era improbabile (probabilità condizionata <0.05) che potesse prodursi un rischio relativo in una direzione qualitativamente diversa rispetto a quella osservata nella quarta analisi ad interim. I calcoli effettuati sui dati ad interim suggerivano infatti che continuare l'arruolamento non avrebbe prodotto un beneficio sostanziale di clopidogrel sull'outcome secondario (fallimento nell'utilizzabilità della fistola) ed era il raggiungimento di un rischio relativo in una direzione qualitativamente diversa rispetto a quella osservata nella quarta analisi ad interim.

La valutazione finale è stata realizzata su 877 pazienti: 441 soggetti [età media 52.7; maschi: 273 (61.9%)] sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel e 436 [età media: 54.5; maschi 275 (63.%)] a ricevere placebo.

Al termine dello studio, la trombosi della fistola valutata alla sesta settimana si è manifestata in 53 partecipanti (12,2%) nel gruppo clopidogrel contro 84 (19,5%) nel gruppo placebo (rischio relativo 0.63; 95% CI 0.46-0.97; $p=0.018$). Non sono state riscontrate sostanziali differenze nella percentuale di fistole che divenivano utilizzabili tra il gruppo in trattamento con clopidogrel e quello placebo (61.8% vs 59.5% rispettivamente; rischio relativo 1.05; 95% CI 0.94-1.17; $p=0.40$).

Gli eventi avversi sono stati registrati fino a 30 giorni dalla sospensione del trattamento. Dallo studio è emerso che l'incidenza degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi in trattamento. In particolare, non sono state osservate differenze significative nella frequenza e nella gravità degli eventi emorragici tra i due gruppi.

In conclusione, clopidogrel riduce l'incidenza di trombosi precoce nelle nuove fistole arterovenose, ma non aumenta la proporzione delle fistole che divengono adatte per la dialisi.

La percentuale elevata di fistole utilizzabili per la dialisi osservate in questo ampio studio multicentrico suggerisce la necessità di ulteriori sforzi per definire:

- a) i meccanismi che determinano il fallimento della maturazione della fistola;
- b) i criteri per selezionare candidati ideali per la creazione di una fistola;
- c) gli interventi necessari a migliorare la maturazione della fistola.

I risultati di questo studio sono stati commentati in un editoriale di Marcello Tonelli sullo stesso numero di JAMA. Secondo Tonelli, lo studio di Dember et al. ha importanti ricadute sia per i clinici che per i ricercatori. Da un punto di vista clinico i risultati dello studio suggeriscono che clopidogrel non può essere raccomandato per migliorare la maturazione o l'apertura delle fistole arterovenose. Dal punto di vista dei ricercatori possono essere tratti tre insegnamenti. In primo luogo, il trial enfatizza l'importanza dello studio di esiti clinicamente rilevanti. Fare riferimento alla valutazione del primo outcome (surrogato) avrebbe portato alla conclusione erronea che clopidogrel doveva essere usato routinariamente in pazienti sottoposti alla creazione di fistola. Al contrario, gli autori hanno dimostrato che evitare la trombosi è una condizione necessaria, ma non sufficiente per portare a buon fine la maturazione della fistola. In secondo luogo, la decisione prudente di terminare lo studio si è basata su principi metodologici convincenti. Le precauzioni seguite hanno assicurato un risultato informativo nonostante la scelta di un outcome primario surrogato. Per ricerche future finalizzate allo studio dell'emodialisi, la pianificazione di valutazioni ad interim descritta nello studio di Dember et al. dovrebbe essere presa ad esempio. In terzo luogo, studi randomizzati sono difficili da realizzare in pazienti emodializzati e le linee guida per il trattamento di questi pazienti sono spesso basate su risultati non solidi ottenuti in studi osservazionali, con conseguente applicazione di interventi terapeutici a volte inefficaci o dannosi. Nonostante sia indubbia la rilevanza clinica di stabilire e mantenere un accesso vascolare in pazienti emodializzati, l'evidenza disponibile in quest'area si basa su evidenze deboli o incomplete. Lo studio di Dember et al, caratterizzato da un disegno e da una esecuzione rigorosa, rappresenta una tappa fondamentale per colmare questo gap di conoscenza.

Il vero ostacolo al miglioramento delle cure per i pazienti dializzati non è rappresentato dal fallimento di questo e di altri trial precedenti nel produrre risultati significativi, ma piuttosto

l'esiguità degli studi randomizzati sull'argomento. Dember et al. hanno dimostrato che è possibile condurre studi randomizzati di buona qualità in popolazioni emodializzate. Questo dovrebbe incoraggiare il disegno, il finanziamento e il potenziamento di studi altrettanto rigorosi, rilevanti per l'accesso vascolare e per altri settori della cura con emodialisi.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato con fondi del National Institute of Health (NIH). Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto onorari per consulenze da aziende che potrebbero trarre potenziale profitto dai risultati dello studio.

Riferimenti bibliografici

Dember LM et al. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis. A randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 2164-71.

Tonelli M. Randomized trials in hemodialysis patients. Time to step up the plate. JAMA 2008; 299: 2205-07.

Aspetti relativi alla sicurezza dei mezzi di contrasto iodati in relazione alle loro proprietà chimico-fisiche: studio farmacoepidemiologico in due ospedali toscani

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Le reazioni avverse immediate (IR, entro 1 ora dalla somministrazione) e quelle ritardate (DR, da 1 ora a 1 settimana dopo la somministrazione) da mezzi di contrasto (MdC) sembrano condividere fattori di rischio comuni: storia precedente di reazioni avverse a MdC, storia positiva ad allergie, giovane età, sesso femminile, condizione di paziente ambulatoriale, così come presenza di malattie concomitanti, quali patologie renali, cardiache, epatiche e diabete.

L'obiettivo di questo studio prospettico di monitoraggio intensivo, condotto da un gruppo di ricercatori italiani, è descrivere la natura e quantificare l'incidenza delle reazioni avverse (ADR) non renali immediate e ritardate ai MdC iodati, di confrontare il profilo di sicurezza di tali farmaci in funzione delle loro differenti proprietà chimico-fisiche ed infine di valutare altri fattori di rischio che potrebbero essere correlati all'insorgenza di ADR da MdC.

Lo studio, della durata di 15 mesi (14 Aprile 2004- 14 Luglio 2005), è stato condotto in 8 reparti di radiologia, di cui 5 a Firenze (Ospedale Careggi) e 3 dislocati tra Pistoia e Pescia (Ospedale ASL3). I pazienti inclusi nello studio dovevano essere stati sottoposti a procedure radiodiagnostiche [angiografia, tomografia assiale computerizzata (TAC) e risonanza magnetica (MRI)] con somministrazione di MdC iodati per via endovenosa e di mezzi di contrasto paramagnetici e superparamagnetici. I criteri di esclusione comprendevano un'età <18 anni, stato di gravidanza o allattamento e/o condizioni di salute particolarmente precarie che richiedevano una terapia medica o chirurgica nell'arco di poche ore e che non consentivano un corretto monitoraggio prima e dopo la procedura radiologica.

Gli outcome dello studio erano rappresentati dall'incidenza di tutte le ADR e delle IR e DR. Sia per le IR che per le DR tutti i sintomi addizionali che si manifestavano nello stesso paziente venivano trattati come un singolo effetto avverso.

Poiché le due principali classi di MdC, monomerici a basso carico osmolare e dimerici iso-osmolari, possono presentare differenti profili di sicurezza in relazione all'insorgenza di IR o DR, è stato effettuato un confronto tra le due classi di MdC allo scopo di valutare il rischio di insorgenza di ADR immediate o ritardate separatamente per i due gruppi.

La valutazione dell'ADR veniva effettuata mediante la somministrazione di due questionari diversi in base al tipo di ADR. Il questionario per la valutazione di IR era suddiviso in tre sezioni: la prima riportava i dati demografici e la storia medica del paziente, la seconda i dati relativi alla tipologia della procedura radiodiagnostica utilizzata, al MdC somministrato, al dosaggio utilizzato e alla possibile reanestesia e la terza relativa all'evento avverso e all'intervento medico effettuato.

Il questionario veniva somministrato al paziente dal radiologo di guardia o dal farmacista dell'ospedale. Nel caso delle ADR di tipo ritardato il questionario veniva somministrato da tre farmacisti ospedalieri adeguatamente istruiti, mediante un'intervista telefonica nel caso di pazienti ambulatoriali o direttamente nel caso di pazienti ricoverati.

Per classificare e codificare l'evento avverso sono stati usati l'algoritmo di Naranjo e il Sistema di codifica delle reazioni avverse da farmaci del WHO.

Nell'analisi venivano inclusi gli eventi definiti certi, probabili o possibili ed esclusi quelli dubbi o non valutabili. Gli eventi avversi venivano definiti ADR solo dopo valutazione della relazione causa-effetto. Allo scopo di quantificare l'associazione tra il tipo di MdC e l'ADR immediata o ritardata sono stati utilizzati due modelli di regressione logistica aggiustati per condizioni potenzialmente in grado di prolungare il tempo di esposizione ai MdC (malattie renali, epatiche, cardiovascolari, uso di FANS, ACE-inibitori, antineoplastici, diuretici) o capaci di aumentare le probabilità di manifestare un'ADR (storia precedente di allergia, uso di steroidi e/o antistaminici e antibiotici, preanestesia), e aggiustati anche per le caratteristiche dei partecipanti che sono risultate statisticamente differenti tra i due gruppi di MdC.

I questionari strutturati sono stati completati da 1514 pazienti esposti a MdC iodati. L'età media era 65.4 anni il 57.9% dei pazienti era di sesso maschile. Iodixanolo, (dimerico iso – osmolare) è stato somministrato a 404 pazienti (26.7%), mentre iopromide, (monometrico a basso carico osmolare), a 682 pazienti (45%), iomeprolo, (monometrico a basso carico osmolare) a 305 pazienti (20.1%) e iobitridolo (monometrico a basso carico osmolare) a 123 pazienti (8.1%).

Un totale di 178 pazienti aveva segnalato ADR (11,8%); 34 pazienti (2.2%) hanno sviluppato un'ADR immediata, 144 (9.5%) un'ADR ritardata mentre 6 pazienti hanno manifestato entrambi i tipi di ADR (0.4%). I casi valutati possibili sono stati 176 (98.8%) e 2 (1.1%) come probabili. Solo 1 reazione immediata è risultata grave.

Dai dati ottenuti è emerso che i MdC monomerici a basso carico osmolare (iopromide, iomeprolo, iobitridolo) e quelli dimerici iso – osmolari (iodixanolo) erano quelli maggiormente coinvolti nelle ADR simil-allergiche ritardate di gravità lieve. L'analisi multivariata ha confermato che con i mezzi di contrasto monometrici esiste un rischio maggiore di reazioni immediate (OR 4.3; 95% CI 1.2 – 15.7), mentre il rischio di reazioni ritardate è significativamente maggiore per i mezzi di contrasto dimerici (OR 1.8; 1.1 – 2.5).

Gli autori hanno riconosciuto che lo studio presenta alcuni limiti: nel caso di ADR ritardate, la raccolta dei dati veniva effettuata mediante intervista telefonica o direttamente, ma senza alcuna valutazione clinica. Ciò può far sorgere qualche dubbio sull'attendibilità della determinazione della relazione di causalità. L'esclusione di soggetti che necessitavano di cure urgenti può aver causato una sottostima delle conclusioni dello studio.

La valutazione della relazione di causalità è stata effettuata mediante l'algoritmo di Naranjo, che sembra avere un valore limitato nella valutazione delle ADR di ipersensibilità. Le ADR immediate presentavano un significato maggiore in termini di relazione di causalità tra farmaco ed evento avverso, poiché la valutazione era stata effettuata dal medico di guardia o dal farmacista durante l'esecuzione della procedura radiologica, mentre nel caso delle ADR ritardate la registrazione era avvenuta solo mediante interviste telefonica. Infine, lo studio è stato condotto in 8 reparti di due aree locali, per cui i risultati potrebbero non essere completamente applicabili all'intera popolazione italiana.

I dati ottenuti da questo studio italiano confermano che, come già visto in altri Paesi, i MdC iodati risultano avere un buon profilo di sicurezza: le ADR che si manifestano sono generalmente di gravità moderata-lieve ed è stato segnalato un solo caso di ADR grave.

In particolare, i MdC a bassa osmolarità sembrano essere maggiormente responsabili di ADR

immediate, mentre i MdC dimerici sono associati soprattutto ad ADR ritardate. Le donne e i pazienti ambulatoriali sembrano essere maggiormente soggetti alle ADR ritardate da MdC, mentre i pazienti più giovani e quelli con una storia precedente di allergia mostrano un'associazione significativa con le reazioni immediate.

Riferimento bibliografico

Lapi F et al. Safety aspects of iodinated contrast media related to their physicochemical properties: a pharmacoepidemiology study in two Tuscany hospitals. Eur J Clin Pharmacology 2008; DOI 10.1007/s00228-008-0477-7.

Antagonisti non peptidici dell'arginina-vasopressina: i vaptani

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

I vaptani, attivi sia per via orale che endovenosa, sono antagonisti non peptidici dei recettori dell'arginina-vasopressina, un ormone secreto dai nuclei sovraottico e paraventricolare che regola l'osmolalità controllando il volume e la composizione delle urine in risposta a stimoli quali aumento della tonicità plasmatica o riduzione della volemia. Poche molecole appartenenti a questa classe sono state sottoposte a sufficienti studi clinici da poter essere immesse in commercio (es. conivaptan in USA e mozavaptan in Giappone).

L'arginina-vasopressina agisce su 3 sottotipi recettoriali, tutti accoppiati a proteine G: V1a, V1b e V2. Il recettore V1a è ampiamente distribuito, soprattutto sul muscolo liscio dei vasi e la sua stimolazione si associa a vasocostrizione ed ipertrofia cardiaca. Il recettore V1b ha una distribuzione meno selettiva e la sua stimolazione rientra in una risposta adattativa allo stress, portando al rilascio di ACTH ed endorfine. Il recettore V2 è espresso soprattutto dalle cellule del sistema del dotto collettore renale e la sua stimolazione comporta un aumentato riassorbimento di acqua libera.

Gli antagonisti peptidici di questi recettori tendono a ridurre la loro efficacia terapeutica a seguito di un utilizzo cronico e possono essere somministrati solo per via parenterale, mentre gli antagonisti non peptidici possono anche essere assunti per via orale e se ne sta studiando il possibile impiego nell'iponatriemia euvolemica od ipervolemica ed in disordini specifici come cirrosi e insufficienza cardiaca congestizia.

Il relcovaptan è un potente antagonista del recettore V1a sia nell'animale che nell'uomo ed è stato testato in diversi studi di fase II, mostrando una certa efficacia in pazienti con malattia di Raynaud, dismenorrea e parto prematuro.

La localizzazione limbica del recettore V1b ha suggerito un potenziale impiego nel controllo dei processi emozionali e sono stati avviati studi di fase II per valutare l'efficacia di un suo antagonista (SSR-149415) nel trattamento di depressione ed ansia.

Gli antagonisti del recettore V2 sono anche noti come acquaretici perchè in grado di indurre una diuresi altamente ipotonica senza alterare l'escrezione di elettroliti, a differenza dei diuretici. Ben 5 di questi antagonisti sono attualmente in sperimentazione.

Comunque, al momento, l'unica indicazione accettata per gli antagonisti non peptidici è il trattamento dell'iponatriemia euvolemica ed ipervolemica. Molti pazienti con iponatriemia e concentrazioni sieriche di sodio >120 mmol/l sono di solito considerati asintomatici se il disordine si sviluppa lentamente nell'arco di diversi giorni. È noto che l'iponatriemia si associa generalmente ad un aumento di morbilità e mortalità, ma questo incremento dipende dalla gravità della patologia sottostante. Alcuni studi hanno suggerito che l'iponatriemia di per sé possa contribuire all'eccesso di mortalità. Non sono disponibili dati di confronto su efficacia e sicurezza tra gli antagonisti dei recettori della vasopressina ed altri approcci terapeutici all'iponatriemia (es. restrizione idrica, furosemide, supplementazione salina, urea, demeclociclina). L'iponatriemia è particolarmente

difficile da trattare nei pazienti in cui essa è secondaria a scompenso cardiaco o cirrosi, e i vaptani potrebbero essere particolarmente utili in caso di iponatriemia ipervolemica. La restrizione idrica è difficile da mantenere in caso di iponatriemia euvolemica (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico) e l'uso di antagonisti del recettore V2 potrebbe portare alla correzione delle concentrazioni sodiche, sebbene il ricorso a queste molecole in caso di iponatriemia lieve è oggetto di discussione, soprattutto perché l'eccessiva correzione della natriemia potrebbe causare demielinizzazione osmotica e sequele neurologiche.

I trial clinici non hanno ancora fornito dati sufficienti per poter sapere se una correzione sufficientemente rapida possa essere raggiunta in pazienti con iponatriemia acuta e grave senza il ricorso a soluzioni saline ipertoniche. Inoltre, gli studi attuali indicano che con gli antagonisti del V2, la diuresi non aumenta prima di 1-2 ore.

L'impiego degli antagonisti del V2 per altre indicazioni (es. ritardo della progressione dell'insufficienza renale nella malattia policistica, trattamento di salvataggio nel diabete insipido nefrogenico congenito, trattamento di nefropatia diabetica, insufficienza cardiaca senza iponatriemia, depressione e prevenzione dell'insorgenza di ascite in caso di cirrosi) è ancora in esame. Studi preliminari mostrano la possibile utilità degli antagonisti dei recettori della vasopressina nel trattamento di glaucoma, sindrome di Menière, vasospasmo associato ad emorragia subaracnoidea, edema cerebrale, sindrome di Cushing e carcinoma a piccole cellule ed è possibile che, col tempo, emergano ulteriori potenzialità terapeutiche di queste molecole.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Decaux G et al. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; 371: 1624-32.

Effetti dell'acido folico e delle vitamine B sul rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità totale in donne con alto rischio cardiovascolare: un trial randomizzato

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Alcuni studi osservazionali (*Homocysteine Studies Collaboration. JAMA* 2002; 288: 2015-22) hanno dimostrato una correlazione diretta tra livelli di omocisteina e rischio cardiovascolare. Studi interventistici hanno evidenziato che un'integrazione giornaliera di acido folico e/o vitamine del gruppo B (vit. B₆ e B₁₂) favorisce la riduzione dei livelli di omocisteina. Alla luce di questi risultati, sono stati condotti numerosi studi randomizzati in prevenzione secondaria per testare l'ipotesi che supplementi di acido folico e/o vitamina B prevengano patologie cardiovascolari (CVD). Tuttavia, i trial pubblicati non sono riusciti a dimostrare i benefici di acido folico e vitamine B sul rischio cardiovascolare. I soggetti inclusi negli studi osservazionali sono stati monitorati per periodi più lunghi rispetto a quelli coinvolti nei trial randomizzati; pertanto, si può ipotizzare che si sarebbe potuta manifestare una riduzione maggiore dei livelli di omocisteina, qualora i soggetti inclusi nei trial fossero stati trattati e osservati per periodi di tempo maggiori.

Data l'esiguità di dati sulla popolazione femminile e considerata la nota influenza degli estrogeni sui livelli di omocisteina, è stato condotto lo studio WAFACS (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study) con l'obiettivo di valutare se la combinazione di acido folico, vitamina B₆ e vitamina B₁₂ riduca gli eventi cardiovascolari totali in donne ad alto rischio cardiovascolare dopo 7,3 anni di follow-up.

WAFACS, sponsorizzato dal National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health, è un trial randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato che ha avuto inizio nel 1998 all'interno dello studio già in corso denominato WACS (Women's Antioxidant Cardiovascular Study), un trial randomizzato sul ruolo di alcune vitamine ad azione antiossidante. In questo studio,

8171 operatrici sanitarie degli Stati Uniti erano state randomizzate a ricevere vitamina C (500 mg/die), vitamina E e beta carotene (rispettivamente 600 UI e 50 mg, a giorni alterni) o placebo.

Nello studio WACS sono state incluse donne con età ≥ 40 anni, in post menopausa o non intenzionate ad intraprendere una gravidanza e con storia pregressa di CVD o con almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare. Le patologie cardiovascolari sono state definite come storia pregressa di infarto del miocardio (IM), ictus, rivascolarizzazione coronarica o periferica, angina pectoris o attacco ischemico transitorio. Diagnosi di ipertensione, diabete mellito, ipercolesterolemia, storia familiare di IM prematuro, obesità e consumo corrente di sigarette sono stati considerati, invece, come fattori di rischio.

Sono state escluse dallo studio donne con storia di cancro nel corso degli ultimi 10 anni (ad eccezione del carcinoma della cute non melanoma) o affette da qualsiasi patologia grave di natura non cardiovascolare o con trattamento in atto con warfarin o altri anticoagulanti.

Dall'aprile 1998 (data d'inizio dello studio WAFACS), 5442 donne sono state randomizzate, in aggiunta alla precedente terapia, all'associazione di acido folico 2,5 mg, vitamina B₆ 50 mg e vitamina B₁₂ 1 mg o a placebo.

Il monitoraggio delle partecipanti avveniva annualmente attraverso questionari sulla compliance alla terapia, sull'utilizzo di integratori non previsti dallo studio e sull'insorgenza di patologie maggiori o di eventi avversi. Una commissione di medici ha valutato in cieco tutti gli eventi cardiovascolari primari e secondari. Il periodo di monitoraggio è durato 7,3 anni, fino al luglio 2005.

L'outcome primario dello studio era rappresentato da end point combinati di morbidità e mortalità, che includevano infarto miocardico acuto, ictus, interventi di rivascolarizzazione e mortalità cardiovascolare. Gli stessi eventi, considerati singolarmente, sono stati valutati come end point secondari.

Durante i 7,3 anni di follow up, 406 donne in trattamento con vitamine e 390 del gruppo placebo, hanno riportato un evento cardiovascolare incluso tra gli outcome primari. Alcuni pazienti hanno manifestato >1 evento nel corso del follow-up.

Non sono state evidenziate differenze significative sul rischio cardiovascolare nelle pazienti trattate con gli integratori rispetto al placebo, per quanto riguarda sia gli end point primari che secondari. In particolare, l'incidenza dell'end point primario è stata di 226,9/10.000 anni-persona nel gruppo trattato con gli integratori vs 219,2/10000 anni-persona con placebo [RR, corretto per età e trattamento antiossidante: 1,03; 95% CI 0,90-1,19; p=0,65].

Inoltre, anche per quanto riguarda gli end point secondari non sono emerse differenze significative tra gruppo trattato e placebo, come di seguito riportato:

- infarto del miocardio (34,5/10000 anni/persona vs 39,5/10000 anni/persona; RR 0,87; 0,63-1,22; p=0,42);
- ictus (41,9/10000 anni/persona vs 36,8/10000 anni/persona; RR 1,14; 0,82-1,57; p=0,44);
- mortalità da cause cardiovascolari (50,3/10000 anni/persona vs 49,6/10000 anni/persona; RR 1,01; 0,76-1,35; p=0,93).

I risultati hanno mostrato anche un rischio di mortalità da tutte le cause sovrapponibile tra i due gruppi.

Lo studio ha evidenziato, peraltro, una riduzione della media geometrica dei livelli plasmatici di omocisteina nel gruppo trattato del 18,5% (12,5%-24,1%; p<0,001), rispetto al placebo, che corrisponde ad una differenza media di 2,27 $\mu\text{mol/L}$ (1,54-2,96 $\mu\text{mol/L}$). Tuttavia, tale decremento, sembrava essere irrilevante ai fini della riduzione del rischio cardiovascolare, considerando che altri studi (*Homocysteine Studies Collaboration. JAMA. 2002; 288: 2015-22*) hanno riportato che una diminuzione del 25% dei livelli plasmatici di omocisteina (approssimativamente 3 $\mu\text{mol/L}$) è associata ad una riduzione dell'11% del rischio di coronaropatia e del 19% del rischio di ictus.

In conclusione, dallo studio WAFACS emerge che le donne ad alto rischio cardiovascolare (affette da pregressi eventi cardiovascolari o con 3 o più fattori di rischio), trattate giornalmente con una combinazione di acido folico, vitamina B₆ e vitamina B₁₂ non hanno mostrato dopo circa 7 anni di follow-up alcun effetto sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori, nonostante una significativa diminuzione dei livelli di omocisteina.

Questo studio, tuttavia, ha dei limiti. In primo luogo, è stato condotto su operatrici sanitarie che erano esposte ad un rischio relativamente basso di carenza di acido folico. Pertanto, non si può escludere la possibilità che lo stesso regime terapeutico possa determinare una maggiore riduzione dei livelli di omocisteina in una popolazione carente di acido folico, che potrebbe tradursi in benefici sugli eventi cardiovascolari. In alternativa, il dosaggio ottimale di queste vitamine potrebbe essere in realtà minore di quello testato in questo ed in altri trial; altri studi hanno evidenziato il rischio di eventi avversi a dosi maggiori.

Inoltre, nonostante questo trial sia stato il primo ad includere un numero significativo di donne in prevenzione primaria cardiovascolare, la potenza dello studio non permette di escludere un moderato effetto del trattamento vitaminico in prevenzione primaria.

Gli autori hanno concluso che i risultati di tale studio sono in linea con quelli ottenuti dai precedenti studi randomizzati condotti in pazienti di sesso maschile in prevenzione secondaria. Pertanto, tali dati non supportano l'uso di integratori a base di acido folico e vitamine B nella prevenzione cardiovascolare in popolazioni ad alto rischio.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio, viene enfatizzato che non esiste alcun ruolo per uno *screening* di routine dei livelli di omocisteina e che l'assunzione di integratori di vitamine B non “può essere in atto correntemente raccomandata per la prevenzione cardiovascolare”.

Riferimenti bibliografici

Albert CM et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. JAMA 2008; 299: 2027-36.

Lonn E. Homocysteine-lowering B vitamin therapy in cardiovascular prevention. Wrong again? JAMA 2008; 299: 2086-87.

- Dispositivi medici in evidenza -

I nuovi ventilatori per anestesia erogano in modo accurato piccoli volumi correnti durante la ventilazione volume-controllata?

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Scopo dello studio è stato valutare l'accuratezza dell'erogazione del volume corrente durante una ventilazione volume-controllata (VCV), usando ventilatori di tipo tradizionale (senza compenso per la *compliance* del circuito respiratorio) e di tipo nuovo (con compenso per la *compliance* del circuito respiratorio). Questo per verificare se i ventilatori di tipo nuovo siano sufficientemente accurati così da poter applicare la VCV all'anestesia pediatrica. Infatti, in neonati e infanti, la ventilazione meccanica è difficoltosa poiché piccole variazioni nel volume corrente possono risultare in iper- o ipoventilazione. L'esposizione dei polmoni ad un eccessivo volume o pressione può causare un barotrauma e/o un volutrauma polmonare.

Con l'uso di ventilatori capaci solo di VCV, era spesso necessario un aggiustamento empirico basato sull'osservazione del movimento toracico del paziente per erogare un volume corrente adeguato a pazienti pediatrici. Inoltre, poiché il volume erogato da questi ventilatori è prefissato, ogni perdita di gas riduce il volume corrente. Questi problemi hanno portato molti anestesisti pediatrici a considerare la ventilazione pressione-controllata (PCV) un metodo da preferire. In questo caso, il volume erogato al paziente dipende principalmente dalla sua *compliance* polmonare ed è indipendente dalla *compliance* del circuito e dal flusso di gas. Il ventilatore è in grado di erogare il suo volume massimo, quindi una perdita nel circuito, o attorno al tubo endotracheale, non riduce in modo sostanziale il volume corrente a meno che la perdita non sia molto ampia. Inoltre, la pressione massima a cui viene esposto il polmone del paziente è selezionata dall'utilizzatore, riducendo così il rischio di barotrauma. La limitazione più importante è la variabilità del volume corrente in funzione di variazioni della *compliance* polmonare.

I nuovi ventilatori, sia a mantice che a pistone, sono stati disegnati per erogare in modo accurato il volume corrente selezionato. Infatti, compensano per la *compliance* del circuito respiratorio e per le variazioni nel flusso di gas fresco, così che il volume corrente selezionato sia effettivamente veicolato alle vie aeree del paziente. Questi nuovi ventilatori possono facilitare l'uso della VCV nei pazienti pediatrici.

Lo studio è stato condotto in laboratorio utilizzando un polmone test meccanico di tipo adulto e pediatrico, che poteva simulare un ampio spettro di *compliance* polmonari e di resistenze delle vie aeree. Per le finalità dello studio, la resistenza polmonare è stata fissata a 20 cm H₂O/L x s per tutte le condizioni di misura, il volume corrente a 100 e 200 mL nel test pediatrico e 500 mL in quello adulto.

I ventilatori testati sono stati:

- senza compenso per la *compliance* del circuito respiratorio
 - Smartvent 7900 (Datex-Ohmeda, Madison, WI): un ventilatore a mantice configurato con un sensore di flusso alla valvola inspiratoria per controllare il volume erogato.
 - Avance (GE Healthcare, Madison, WI): un'evoluzione di Smartvent, è un ventilatore a mantice con un simile disegno di sensore di flusso, ma dotato di un sensore di flusso opzionale (pediatrico o adulto) per misurare il volume corrente.
- con compenso per la *compliance* del circuito respiratorio
 - Aisys (GE Healthcare): una versione di Avance configurata con un *software* opzionale che misura la *compliance* del circuito durante il test di pre-uso, le informazioni ottenute vengono utilizzate dal ventilatore stesso per compensare per la *compliance* del circuito durante la VCV.
 - Apollo (Draeger Medical, Telford, PA): un ventilatore a pistone il cui sistema di pre-uso verifica le misure di *compliance* del circuito respiratorio e quindi compensa per la

compliance.

Sono stati messi a punto 3 protocolli sperimentali nei quali la respirazione è stata stabilita a 20 atti/minuto con un rapporto temporale inspirazione/espiazione di 1:2 e un flusso di gas tarato a 2 L/min di aria + 0,2 L/min di ossigeno:

- Protocollo 1: è stata valutata la variazione nel volume erogato durante la PVC con Smartvent 7900 (pressione inspiratoria di 25 cm H₂O e *compliance* polmonare di 0,005, 0,008, e 0,01 L/cm H₂O), per documentare la variazione nel volume erogato in base alle variazioni della *compliance* polmonare.

- Protocollo 2: è stata verificata l'accuratezza del volume erogato durante la VCV dai diversi tipi di ventilatori. Il volume corrente è stato tarato a 100, 200, e 500 mL.

- Protocollo 3: è stata studiata la *compliance* del circuito durante la VCV con compenso per la *compliance* polmonare: dopo il pre-uso, la *compliance* del circuito respiratorio è stata variata modificando la configurazione del circuito stesso. Questo protocollo è stato utilizzato solo per i ventilatori con compensazione per la *compliance*.

Durante la PCV, per ogni configurazione del circuito, il valore di volume corrente si è ridotto in proporzione alla *compliance* polmonare. I ventilatori che compensano per la *compliance* (Aisys e Apollo), hanno erogato in modo accurato sia grandi che piccoli volumi correnti in condizioni di *compliance* polmonare normale o bassa (raggiungendo dal 95,5 % al 106,2% del volume corrente prefissato), con un errore < 9% in tutte le condizioni testate. Al contrario, i ventilatori senza compenso per la *compliance* sono stati meno accurati nell'erogare, durante la VCV, il volume corrente settato in particolar modo a piccoli volumi e bassa *compliance* polmonare (45,6%-100,3% del volume corrente settato). È stata quindi registrata una differenza del 55% tra volume corrente prefissato ed erogato, in particolare nelle condizioni di *compliance* polmonare e di volume corrente simili a quelle attese in neonati (0,001-0,003 L/cm H₂O) e in infanti (0,0012-0,014 L/cm H₂O). Non è stata riportata una differenza significativa tra i risultati ottenuti con Aisys e con Apollo.

Lo studio presenta come limiti, la mancanza di dati di PCV per le macchine più nuove e per un volume corrente <100 mL.

In conclusione, i ventilatori per l'anestesia di più nuova generazione sono capaci di erogare in modo accurato, durante una VCV, piccoli volumi correnti in condizioni di *compliance* polmonare normale o bassa. Un'accurata VCV può rappresentare una alternativa valida alla PCV, dal momento che viene garantita l'erogazione del volume selezionato anche quando varia la *compliance* polmonare.

Sono necessari ulteriori studi per definire l'impatto della VCV nei pazienti pediatrici, soprattutto quando la *compliance* polmonare è ridotta.

Gli autori, inoltre, sottolineano che i medici, se vogliono accurate informazioni sul volume corrente, possono utilizzare il sensore di flusso opzionale adulto/pediatrico dell'Avance.

I medici possono anche aggiungere alla macchina per l'anestesia un sensore di flusso separato che permetta loro di regolare il ventilatore in base al volume corrente durante la VCV o la PCV.

Conflitti di interesse: Jeffrey M. Feldman, uno degli autori dello studio, dichiara di aver ricevuti onorari da Draeger Medical, Inc. e GE Healthcare.

Riferimento bibliografico

Bchiller PR et al. Do new anesthesia ventilators deliver small tidal volumes accurately during volume-controlled ventilation? *Anesth Analg* 2008; 106: 1392-400.

Adesivi cutanei a base di cianoacrilati

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Ogni anno nei Dipartimenti di Emergenza degli USA oltre 7 milioni di ferite traumatiche richiedono un intervento per favorirne la chiusura (*Singer AJ et al. Am J Emerg Med 2006; 24: 183-8*). Tradizionalmente la maggior parte di queste ferite sono chiuse con suture, applicazione di punti, cerotti chirurgici e, più recentemente, con adesivi cutanei. Questi ultimi sono a base di cianoacrilati e offrono diversi vantaggi rispetto ai dispositivi tradizionali.

I cianoacrilati sono formati per condensazione di cianoacetato e di formaldeide a caldo in sottovuoto. Il monomero purificato può essere formulato con stabilizzanti, plasticizzanti e altri additivi, come ad esempio viscosizzanti, per migliorarne la biocompatibilità, la stabilità e le performance cliniche.

Il monomero base è un liquido a bassa viscosità: a contatto con diversi substrati anionici, come il sangue, i cianoacrilati polimerizzano con formazione di lunghe catene, che costituiscono un film solido che unisce i due lembi della ferita. Poiché questo film si stacca in 5-10 giorni con la rigenerazione della pelle, non è necessario rimuoverlo.

Le proprietà fisiche dipendono direttamente dalla lunghezza e dalla complessità delle catene alchiliche laterali: catene corte e lineari (etil o butilcianoacrilato) formano legami stretti e più forti rispetto a derivati con lunghe catene (propossipropil o ottilcianoacrilato), ma hanno una minor resistenza alla rottura. La catena laterale è anche correlata alla velocità di polimerizzazione e di degradazione del polimero: gli adesivi con cianoacrilati a catena corta polimerizzano rapidamente e devono essere applicati in un singolo strato sottile, come strato continuo o come gocce.

Per favorire la polimerizzazione degli adesivi a base di ottilcianoacrilato è necessaria l'applicazione in due strati continui lasciando trascorrere 30 secondi tra l'applicazione dell'uno e dell'altro. Una particolare attenzione va posta nell'evitare un'applicazione massiva, per scongiurare un eccessivo rilascio di calore che può ridurre la compliance del paziente e causare un danno termico.

I lembi delle ferite devono essere accuratamente affrontati, o manualmente o con l'aiuto di cerotti chirurgici, senza applicare una pressione diretta sui lembi per evitarne la separazione e per evitare la penetrazione dell'adesivo nella ferita, che può causare una cicatrice. La procedura è indolore.

Tutti gli adesivi a base di cianoacrilati possono degradarsi con formazione di cianoacetato e formaldeide: questa degradazione interviene dopo che l'adesivo si è staccato dalla pelle, quindi i prodotti di degradazione non causano tossicità per via topica.

Nella **tabella I** sono indicate le principali caratteristiche dei sistemi usati per chiudere le ferite.

Sebbene gli adesivi a base di cianoacrilati siano più costosi rispetto alla maggior parte delle suture, un'analisi costo-efficacia condotta nel 1995 ha dimostrato che l'uso di questi dispositivi riduce i costi se si considerano anche le spese per i kit di sutura, per i kit di rimozione delle suture e per il *dressing* (*Osmond MH et al. J Pediatr 1995; 126: 892-5*); mancano però analisi più recenti. Questi dispositivi non richiedono l'uso di anestetici e permettono un risparmio di tempo.

I cerotti chirurgici hanno caratteristiche simili agli adesivi a base di cianoacrilati, i quali però formano una barriera verso i microrganismi, riducendo così il rischio di infezioni.

Tra gli svantaggi di questi dispositivi, vi è un più elevato rischio di deiscenza con ferite ad alta tensione (non possono essere usati da soli per chiudere ferite localizzate sulle articolazioni maggiori) e una ridotta adesione se esposti all'umidità, limitandone l'uso in prossimità di mucose e su aree esposte frequentemente a umidità e frizioni, come mani e piedi.

Alcuni studi riferiscono di usi *off-label* che includono la chiusura di nefrostomie, il blocco di perdite di liquido cerebrospinale e la riparazione del letto ungueale.

Tabella I – Confronto tra dispositivi per la chiusura delle ferite

	Suture	Punti	Cerotti	Adesivi
Vantaggi	Avvicinamento più preciso Grande resistenza alla rottura Bassa frequenza di deiscenza Uso tradizionale	Veloci Semplici Buona resistenza alla rottura Bassa reattività tissutale	Veloci Semplici Non costosi Minima reattività Confortevoli	Veloci Semplici Non è necessario rimuoverli Barriere microbica Rivestimento occlusivo Confortevoli
Svantaggi	Dolorose Necessità di personale esperto Necessità di rimuoverle Possono lasciare segni di sutura Molto reattive	Avvicinamento poco preciso Dolorosi Necessità di rimuoverli	La minor resistenza alla rottura Alto rischio di deiscenza Non resistenti all'umidità	Resistenza alla rottura inferiore rispetto alle suture Limitata resistenza all'umidità
Indicazioni	La maggior parte delle incisioni e lacerazioni	Incisioni e lacerazioni lineari Ferite al cuoio capelluto	Ferite e lacerazioni lineari a bassa tensione Pelle fragile Supporto alle ferite dopo rimozione di punti o suture Sotto gessi/stecche	Ferite e lacerazioni lineari con bassa tensione Pelle fragile Sotto gessi/stecche Possono essere usati in zone pelose solo dopo depilazione
Controindicazioni	Ferite infette o contaminate (tutti i dispositivi)	Emostasi inadeguata Ferite complesse irregolari	Emostasi inadeguata Alta tensione Paziente che non collabora Uso secondo la circonferenza delle dita Vicinanza a zone umide	Emostasi inadeguata Alta tensione Vicinanza a zone umide

Gli adesivi a base di cianoacrilati rappresentano quindi un importante strumento per la chiusura delle ferite, poiché, a differenza di altri dispositivi, formano una barriera antimicrobica e un bendaggio occlusivo. La conoscenza delle proprietà meccaniche, dei vantaggi e degli svantaggi di questi dispositivi e una valutazione accurata della ferita possono aiutare il clinico nella scelta del dispositivo migliore.

Riferimento bibliografico

Singer AJ et al. The cyanoacrylate topical skin adhesives The American Journal of Emergency Medicine 2008, 26: 490-96.

Confronto tra stent medicati con everolimus vs paclitaxel in pazienti con coronaropatia. Lo studio SPIRIT III

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'impianto di stent migliora il flusso coronarico nella sede della lesione aterosclerotica ma determina un'eccessiva iperplasia neointimale in circa il 20-30% dei pazienti trattati con stent metallici che può esitare in ischemia ricorrente e quindi richiedere una nuova ospedalizzazione per interventi percutanei coronarici o di bypass.

Gli stent medicati rilasciano un farmaco *in situ* con proprietà antiproliferative che inibisce la risposta vascolare al danno arterioso, riducendo così la restenosi. È già stato dimostrato che il rilascio di paclitaxel e sirolimus inibisce la crescita tissutale dopo impianto di stent e migliora la sopravvivenza a lungo termine senza eventi in confronto agli stent metallici. Tuttavia, la restenosi si può verificare e, rispetto ai non medicati, l'incidenza di trombosi da stent medicati aumenta, soprattutto dopo il primo anno di impianto, probabilmente per una ritardata e incompleta endotelizzazione.

Di recente sono stati sviluppati stent medicati a rilascio di everolimus, un immunosoppressore macrolide semisintetico, analogo della rapamicina, che blocca gli effetti stimolatori dei fattori di crescita e delle citochine, rilasciate a seguito di danno vascolare.

Studi preclinici hanno dimostrato un'endotelizzazione più rapida con stent di cromo-cobalto, rivestito da un fluoropolimero non adesivo, a rilascio di everolimus, rispetto agli stent che rilasciano sirolimus e paclitaxel.

Per valutare la sicurezza e l'efficacia di uno stent medicato con everolimus vs paclitaxel in pazienti con coronaropatia, nell'RCT SPIRIT III sono stati arruolati 1002 pazienti (randomizzati secondo un rapporto di 2:1), di età >18 anni, con angina stabile o instabile o ischemia, sottoposti ad intervento coronarico percutaneo.

I criteri di esclusione erano rappresentati da intervento percutaneo nel vaso target prima della procedura o programmato entro 9 mesi; intervento in un vaso non target entro 90 giorni prima della procedura o programmato entro 9 mesi; precedente brachiterapia coronarica; infarto in atto o recente con elevati livelli di marker cardiaci; frazione di eiezione ventricolare <30%; trapianto di organo precedente o programmato; chemioterapia in atto o programmata; presenza di patologie immunitarie o autoimmunitarie oppure terapia con immunosoppressori; uso di terapia anticoagulante cronica; controindicazioni o allergia ad aspirina, eparina e bivalirudina, tienopiridine, everolimus, cobalto, cromo, nickel, tungsteno, acrilico o fluoropolimeri o mezzi di contrasto iodati che non possono essere pre-medicati; chirurgia elettiva programmata entro 9 mesi dalla procedura, che necessita di interruzione della terapia antiaggregante; conta piastrinica <100.000/ μ L o >700.000/ μ L; leucociti <3000/ μ L; creatinina >2,5 mg/dL o dialisi o epatopatia; emorragie maggiori recenti; diatesi emorragica; obiezioni alla trasfusione; stroke o attacco ischemico transitorio entro 6 mesi; patologie concomitanti che limitano l'aspettativa di vita a <1 anno o che possono alterare la compliance; gravidanza, allattamento o gravidanza programmata entro 1 anno dall'arruolamento; partecipazione ad un altro studio.

Prima della cateterizzazione sono stati effettuati un elettrocardiogramma e la misurazione della creatina-fosfochinasi e dei suoi isoenzimi; inoltre sono stati somministrati \geq 300 mg di aspirina.

Lo studio è stato condotto su lesioni <28 mm di lunghezza e con diametro del vaso di riferimento fra 2,5 e 3,75 mm.

Dopo la procedura sono stati effettuati un elettrocardiogramma e la misurazione degli enzimi cardiaci.

Il protocollo raccomandava che i pazienti ricevessero aspirina (\geq 80 mg/die) per sempre e clopidogrel (75 mg/die) per almeno 6 mesi.

Il follow-up clinico è stato effettuato a 30, 180, 240, 270 e 365 giorni e poi annualmente per 5 anni.

Il follow-up angiografico è stato effettuato a 240 giorni nei primi 564 pazienti arruolati.

L'end point primario era rappresentato dalla riduzione tardiva in-segmento a 240 giorni (definita come la differenza nel diametro minimo del lume, valutato immediatamente dopo la procedura e al follow-up angiografico, misurato entro i margini, 5 mm prossimali e 5 mm distali allo stent).

L'end point secondario maggiore comprendeva la perdita di funzionalità del vaso sanguigno target ischemia-dipendente a 270 giorni, definito come l'insieme di morte cardiaca, infarto miocardico e rivascolarizzazione della lesione target tramite intervento percutaneo o di bypass.

L'end point secondario addizionale riguardava la valutazione di eventi cardiaci maggiori (morte cardiaca, infarto miocardico e rivascolarizzazione) a 270 giorni ed a 1 anno.

Tra il 22 giugno 2005 e il 15 marzo 2006, sono stati arruolati 1002 pazienti, di cui 669 randomizzati a ricevere stent medicati con everolimus e 333 con paclitaxel. I due gruppi avevano caratteristiche simili. Il numero medio di lesioni era di 1,2 in ciascun gruppo; nel 15,4% di ogni gruppo sono state trattate 2 lesioni.

Nel gruppo everolimus, la lunghezza totale dello stent per lesione era lievemente superiore, mentre la pressione dell'impianto era lievemente inferiore.

A 8 mesi il follow-up angiografico è stato completato nel 77% dei pazienti eleggibili. Rispetto al paclitaxel, nel gruppo con stent con everolimus sono risultate statisticamente inferiori sia la perdita tardiva in-segmento (media 0,14 mm vs 0,28 mm; differenza -0,14 [CI 95% da -0,23 a -0,05]; $p \leq 0,004$) sia la perdita tardiva in-stent (0,16 mm vs 0,31 mm; differenza da -0,15 [CI 95% da -0,25 a -0,04]; $p \leq 0,006$).

A 30 giorni il numero di infarti del miocardio tendeva ad essere minore fra i pazienti randomizzati a everolimus rispetto al paclitaxel (7/667 pazienti [1%] vs 9/330 [2,7%], rispettivamente; RR 0,38 [CI 95% 0,14-102]; $p=0,06$), mentre risultavano simili la mortalità cardiaca (0% in entrambi i gruppi) e la rivascolarizzazione della lesione target (3/667 pazienti [0,4%] vs 1/330 [0,3%], rispettivamente; RR 1,48 [CI 95% 0,15-14,21]; $p > 0,99$).

A 9 mesi, lo stent a rilascio di everolimus è risultato non inferiore rispetto a quello con paclitaxel a livello della lesione target (47/657 pazienti (7,2%) vs 29/321 (9%); differenza -1,9% [CI 95% da -5,6% a 1,8%]; RR 0,79 [CI 95% 0,51-1,23]; $p < 0,001$).

Rispetto agli stent medicati con paclitaxel, quelli a rilascio di everolimus determinavano una riduzione statisticamente significativa degli eventi cardiaci maggiori sia a 9 mesi (30/657 pazienti, 4,6% vs 8,1%; RR 0,56 [CI 95% 0,34-0,94]; $p=0,03$) sia ad 1 anno (39/653 pazienti, 6% vs 10,3%; RR 0,58 [CI 95% 0,37-0,90]; $p=0,02$), grazie ad un'incidenza minore di infarto miocardico e di procedure di rivascolarizzazione.

I risultati di questo studio confermano ed estendono quelli del trial SPIRIT II in cui l'incidenza di eventi avversi cardiaci maggiori ad 1 anno si riduceva da 9,2% con gli stent medicati con paclitaxel a 2,7% con everolimus ($p=0,04$). Fra i due tipi di stent non risultavano differenze statisticamente significative nell'incidenza di trombosi, anche se è necessario un follow-up più prolungato in quanto il rischio di trombosi dello stent può essere evidenziato anche dopo 1 anno.

Dal momento che 2 studi (SPIRIT II e SPIRIT III), condotti in diverse zone geografiche da differenti gruppi di lavoro, hanno evidenziato che gli eventi avversi cardiaci maggiori sono ridotti con gli stent a rilascio di everolimus rispetto a paclitaxel, è probabile che tali risultati siano reali. Tuttavia gli eventi avversi cardiaci maggiori non rappresentavano l'end point primario di questi due studi, pertanto tali conclusioni non possono essere considerate definitive. Inoltre, nello studio SPIRIT III, il follow-up angiografico è stato effettuato nel 43,5% dei pazienti e ciò aumenta ulteriormente la preoccupazione che la perdita superiore di lume con paclitaxel rispetto ad everolimus possa determinare una quantità maggiore di procedure di rivascolarizzazione.

Rispetto agli stent a rilascio di paclitaxel, gli stent medicati con everolimus hanno determinato una riduzione della perdita tardiva del lume, come visualizzato angiograficamente e si sono dimostrati

non inferiori in termini di perdita di funzionalità del vaso target e di minore incidenza di eventi cardiaci maggiori a 1 anno di follow-up.

Un editoriale ha commentato i risultati di questo studio, soffermandosi su alcuni punti importanti. È indiscusso che l'angioplastica sia utile nei pazienti con angina da stenosi coronarica. In passato, spesso si verificava l'improvvisa chiusura del vaso ed era necessario ripetere l'intervento. Allo scopo di ridurre la frequenza di tale complicanza, all'inizio degli anni '90 sono stati introdotti gli stent metallici. Nel 2003 sono stati introdotti gli stent medicati sulla base di alcuni studi che dimostravano la riduzione della perdita di lume e della necessità di ripetere le procedure in pazienti con restenosi coronarica.

Segnalazioni di trombosi hanno portato la FDA a chiedere che fossero condotti studi sugli stent medicati in popolazioni più ampie e con follow-up più lunghi.

Nello studio SPIRIT III, gli sperimentatori, utilizzando come end point la perdita del lume e la non inferiorità relativa alla perdita di funzionalità del vaso target, hanno risposto alle richieste dell'FDA di dimostrare l'efficacia e la sicurezza di questi dispositivi prima della loro autorizzazione alla commercializzazione. Nel caso degli stent medicati con everolimus, essi riducono notevolmente la perdita di lume, aumentando dell'1,8% la perdita di funzionalità del vaso target a 9 mesi, il che rientra nei limiti della non inferiorità.

Sono incoraggianti i dati clinici iniziali relativi all'infarto miocardico, definito come livelli di creatinfosfochinasi (CPK) > 2 volte il limite superiore del valore normale con livelli positivi di CPK-MB. Non ci sono stati decessi nei due gruppi in studio.

I dati di questo studio sono analoghi a quelli derivanti dal confronto iniziale tra stent medicati e stent non medicati. La restenosi si è ridotta con lo stent a rilascio di everolimus, determinando così una diminuzione della rivascolarizzazione della lesione e di infarto miocardico.

Tuttavia, non è noto l'effetto clinico in una popolazione ampia di pazienti che possono essere esposti dopo che il dispositivo è stato approvato alla commercializzazione.

Inoltre, dal momento che la sicurezza a lungo termine non è ancora nota e al fine di rilevare eventi rari, saranno necessari ulteriori studi su un numero superiore di pazienti e con periodi di follow-up più lunghi.

Conflitto di interesse: il lavoro è stato sponsorizzato dalla Abbott che ha fornito gli stent a rilascio di everolimus.

Riferimenti bibliografici

Stone GW et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. A randomized trial. JAMA 2008; 299: 1903-13.

Patel MR, Holmes DR Jr. Next-generation drug-eluting stents: A spirited step forward or more of the same. JAMA 2008; 299: 1952-3.

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.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott. Alessandro Oteri (Università di Messina) Dott.ssa Benedetta Parisi (Università di Pisa) Dott.ssa Lorenza Rattazzi (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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 (sif@unito.it), 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.