

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Due studi randomizzati in doppio cieco versus placebo per valutare l'effetto della rosuvastatina e degli acidi grassi polinsaturi n-3 in pazienti con insufficienza cardiaca cronica...

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/134873> 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 22 del 01.10.2008

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)

Sommario

- **Due studi randomizzati in doppio cieco versus placebo per valutare l'effetto della rosuvastatina e degli acidi grassi polinsaturi n-3 in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (GISSI-HF trial: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-Heart Failure)**
- **Simvastatina ed ezetimibe nella stenosi aortica: lo studio SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*)**
- **Analisi dei dati sul cancro da tre studi su ezetimibe**
- **Ivabradina nei pazienti con coronaropatia stabile e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro: lo studio BEAUTIFUL (*morBidity-mortality EvAIUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction*)**
- **Maggiore risposta al placebo nei bambini rispetto agli adulti: una revisione sistematica e una metanalisi sull'epilessia parziale farmaco-resistente**
- **Associazione paracetamolo ed ibuprofene per il trattamento della febbre nei bambini: un trial controllato e randomizzato**
- **Anafilassi associata alla vaccinazione quadrivalente contro il papillomavirus umano (HPV)**
- **Utilizzo di ormoni in postmenopausa e sintomi da reflusso gastroesofageo**
- **Chemioterapia a base di platino + cetuximab nel carcinoma della testa e del collo**
- **Prevenzione della nefropatia indotta da mezzi di contrasto in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica: bicarbonato di sodio versus cloruro di sodio**

Dispositivi medici in evidenza

- **Colla biologica nel trattamento chirurgico dello pterigio con un lembo congiuntivale rotazionale o con lembi scorrevoli**
- **Dose ottimale di remifentanil in bolo per facilitare il posizionamento della maschera laringeale con una singola dose standard di propofol nell'induzione dell'anestesia nei bambini**
- **Impatto della lunghezza della lesione e della dimensione del vaso sugli outcome dopo impianto di stent medicati con sirolimus per ristenosi *in-stent***
- **Qualità della vita con defibrillatore o amiodarone nell'insufficienza cardiaca: lo studio SCD-HeFT**

Due studi randomizzati in doppio cieco versus placebo per valutare l'effetto della rosuvastatina e degli acidi grassi polinsaturi n-3 in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (GISSI-HF trial: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-Heart Failure)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

In due articoli distinti, il GISSI ha valutato l'efficacia e la sicurezza della rosuvastatina e se gli acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA, polyunsaturated fatty acids) possano migliorare la morbilità e la mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca cronica.

Gli studi sono stati condotti in Italia ed hanno coinvolto 326 centri di cardiologia e 31 di medicina interna. I pazienti eleggibili, di entrambi i sessi, erano di età ≥ 18 anni, con insufficienza cardiaca sintomatica di classe II-IV secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA). I criteri di esclusione comuni ai due studi sono stati: ipersensibilità ai trattamenti considerati; presenza di qualunque comorbidità non cardiaca (es. cancro) verosimilmente incompatibile con un follow-up sufficientemente lungo; trattamento con gli agenti in studio nel mese precedente la randomizzazione; sindrome coronarica acuta o una procedura di rivascolarizzazione effettuata nel mese precedente la randomizzazione; interventi chirurgici al cuore da effettuarsi nei 3 mesi successivi la randomizzazione; epatopatia di grado severo; gravidanza, allattamento o inadeguata protezione dal concepimento. Nello studio sulla rosuvastatina sono stati inoltre esclusi i pazienti con creatinemia $>221 \mu\text{mol/L}$, livelli di ALT e AST $>1,5$ volte il limite normale superiore, livelli di creatina fosfochinasi superiori al limite normale superiore; nello studio sugli n-3 PUFA una specifica indicazione o controindicazione a questi agenti.

Tra il 6 agosto 2002 e il 28 febbraio 2005, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere rosuvastatina (10 mg/die), n-3 PUFA (1 g/die: 850-882 mg di esteri etilici degli acidi eicosapentaenoico e docosaesaenoico in rapporto 1:1,2) oppure placebo. In assenza di specifiche indicazioni o controindicazioni alle statine, i pazienti nel gruppo n-3 PUFA sono stati randomizzati a ricevere anche rosuvastatina (10 mg/die). Tutti i trattamenti di provata efficacia per l'insufficienza cardiaca (es. ACE inibitori, β -bloccanti, diuretici, digitalici, spironolattone) sono stati raccomandati. Dopo la randomizzazione, è stato chiesto di tornare presso i rispettivi centri di riferimento ai mesi 1, 3, 6 e 12 e, successivamente, ogni 6 mesi fino alla fine dello studio, per sottoporsi alle visite programmate: visita cardiovascolare, misura dei segni vitali, elettrocardiogramma a 12 lead, controllo della compliance, rilevamento degli eventi avversi gravi ed esami ematochimici.

Entrambi gli studi sono stati disegnati con due end point primari: la mortalità e la mortalità o l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari. Gli outcome secondari hanno compreso la mortalità cardiovascolare, la mortalità cardiovascolare o il ricovero in ospedale per qualsiasi causa, la morte cardiaca improvvisa (definita come la morte per cause cardiache entro 1 ora dalla comparsa dei sintomi), il ricovero in ospedale per qualsiasi causa, l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari, per insufficienza cardiaca, l'infarto del miocardio e lo stroke.

Nello studio sulla rosuvastatina sono stati arruolati 4574 pazienti (rosuvastatina n=2285, placebo n=2289), in quello sugli n-3 PUFA 6975 pazienti (n-3 PUFA n=3494, placebo n=3481). Per entrambi gli studi il follow-up è terminato il 31 marzo 2008 e ha avuto una durata media di 3,9 anni. I pazienti inclusi nei due studi hanno presentato caratteristiche simili: età media 67-68 anni (42-44% >70 anni), 22-23% donne. Al momento dell'arruolamento i pazienti stavano assumendo un bloccante del sistema renina-angiotensina (94%), un β -bloccante (62-65%) e lo spironolattone (39-40%).

Rosuvastatina vs placebo

Durante lo studio, 657 pazienti (29%) nel gruppo rosuvastatina e 644 (28%) in quello placebo sono deceduti per qualsiasi causa (HR 1,00; CI 95,5% 0,898-1,122; p=0,943). 1305 (57%) pazienti

trattati con rosuvastatina e 1283 (56%) con placebo sono deceduti o sono stati ospedalizzati per cause cardiovascolari (HR 1,01; CI 99% 0,908 – 1,112; p=0,903).

Le frequenze degli outcome secondari sono risultate simili tra i due gruppi. Non sono state osservate differenze significative nelle cause di morte sia di tipo cardiovascolare che non-cardiovascolare. Nel gruppo rosuvastatina la concentrazione media delle LDL è diminuita da 3,16 mmol/L al basale a 2,15 mmol/L dopo 1 anno e a 2,31 mmol/L dopo 3 anni. Nel gruppo placebo la concentrazione di LDL non si è modificata in misura significativa. Il numero dei pazienti che ha interrotto il trattamento per eventi avversi è stato simile tra i due gruppi (104 vs 91, p=0,36) e i disturbi gastrointestinali sono stati l'evento avverso più comune.

I risultati mostrano che, in pazienti con insufficienza cardiaca cronica di qualunque origine, la rosuvastatina 10 mg/die non influenza gli outcome clinici.

n-3 PUFA vs placebo

Durante lo studio 955 (27%) pazienti nel gruppo n-3 PUFA e 1014 (29%) in quello placebo sono deceduti per qualsiasi causa (HR 0,91; CI 95,5% 0,833–0,998; p=0,041). 1981 (57%) pazienti nel gruppo n-3 PUFA e 2053 (59%) in quello placebo sono deceduti o sono stati ospedalizzati per cause cardiovascolari (HR 0,92; CI 99% 0,849–0,999; p=0,009). In termini assoluti, 56 pazienti dovrebbero essere trattati per 3,9 anni per evitare una morte oppure 44 pazienti per evitare un evento come la morte o l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

Le frequenze di tutti gli outcome secondari, ad eccezione di quella per lo stroke, sono risultate inferiori nel gruppo n-3 PUFA rispetto a placebo. Il peggioramento dell'insufficienza cardiaca è stata la principale causa di morte (9% vs 10% nei gruppi n-3 PUFA e placebo, rispettivamente; HR 0,92, CI 95% 0,79–1,07, p=0,275), seguita dalla presunta morte da aritmia (8% vs 9% nei gruppi n-3 PUFA e placebo, rispettivamente; HR 0,88, CI 95% 0,75–1,04, p=0,141).

Come previsto, nel gruppo n-3 PUFA la concentrazione plasmatica dei trigliceridi è diminuita da un valore medio di 1,42 mmol/L al basale a 1,36 mmol/L dopo 1 anno e a 1,34 mmol/L dopo 3 anni. Il numero dei pazienti che hanno interrotto il trattamento per eventi avversi è stato simile nei due gruppi (102 vs 104, p=0,87) e i disturbi gastrointestinali sono stati l'evento avverso più comune.

In pazienti con insufficienza cardiaca, nel contesto della terapia standard, il trattamento, semplice e sicuro con n-3 PUFA è in grado di fornire un piccolo beneficio in termini di mortalità e ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

Nell'editoriale di accompagnamento Fonarow GC evidenzia che, nonostante i dati sperimentali suggeriscano i potenziali benefici associati all'uso di statine, i risultati sia dello studio GISSI-HF che di quello CORONA (*Kjekshus J et al. N Engl J Med 2007; 47: 332-37*), mostrano che la terapia con statine, in grado di ridurre i livelli del colesterolo LDL, ben tollerata e ragionevolmente sicura, non produce miglioramenti degni di nota sulla sopravvivenza dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. Peraltro, è noto che in questi pazienti livelli ridotti di colesterolo totale si associano ad un peggioramento degli outcome (*Horwich TB et al. J Card Fail 2002; 8: 216-24*). È stato suggerito che le lipoproteine potrebbero rimuovere le endotossine assorbite attraverso l'intestino che, nei pazienti con insufficienza cardiaca, può essere edematoso e più permeabile (*Rauchhaus M et al. Lancet 2000; 356: 930-33*). Così, qualsiasi potenziale beneficio delle statine nell'insufficienza cardiaca potrebbe essere compromesso dagli effetti negativi conseguenti alla riduzione dei livelli di colesterolo.

Relativamente agli effetti degli n-3 PUFA, Fonarow sottolinea che, sebbene modesti, sono additivi a quelli delle altre terapie per l'insufficienza cardiaca. La terapia con n-3 PUFA è sicura e ben tollerata e, sebbene rimangano incertezze sui meccanismi d'azione, sulla scelta della dose ottimale e

sulla formulazione, dovrebbe essere aggiunta alla lista delle terapie per l'insufficienza cardiaca che si sono dimostrate capaci di prolungare la sopravvivenza.

Parole chiave: rosuvastatina e n-3 PUFA; insufficienza cardiaca; RCT.

Riferimenti bibliografici

Gissi-Hf investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.

Gissi-Hf investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.

Fonarow GC. Statins and n-3 fatty acid supplementation in heart failure. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61241-6.

Simvastatina ed ezetimibe nella stenosi aortica: lo studio SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis)

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

È stato ipotizzato che la terapia con farmaci ipolipemizzanti possa prevenire la progressione della stenosi della valvola aortica. L'effetto delle statine su tale condizione è stato valutato in diversi studi retrospettivi e in piccoli studi caso-controllo che hanno supportato questa ipotesi.

Lo studio SEAS, sponsorizzato dalla Merck, è stato disegnato per stabilire gli effetti a lungo termine di una terapia giornaliera a base di simvastatina ed ezetimibe su esiti clinici ed ecocardiografici in pazienti asintomatici con stenosi aortica di grado lieve-moderato e senza altra indicazione per l'assunzione di un trattamento ipolipemizzante.

Lo studio, in doppio cieco, è stato condotto su 1873 pazienti randomizzati a simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg/die o a placebo nel periodo 2001-2004. Sono stati selezionati pazienti di età compresa tra 45 e 85 anni affetti da stenosi aortica lieve-moderata, che è stata definita in termini di picco di velocità del flusso aortico tra 2.5 e 4 m al secondo tramite ecocardiografia. Sono stati esclusi i soggetti con diagnosi di coronaropatia, patologia arteriosa periferica, malattia cerebrovascolare, diabete mellito o altre indicazioni per la terapia ipolipemizzante.

È stata prevista la possibilità, a discrezione dei medici, di aggiungere alla terapia standard fino a 40 mg di simvastatina o una dose equivalente di altri farmaci ipolipemizzanti.

L'end point primario era di tipo composito e consisteva in eventi cardiovascolari maggiori quali decesso da cause cardiovascolari, sostituzione della valvola aortica, insufficienza cardiaca congestizia, infarto del miocardio non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, by-pass aorto-coronarico, intervento coronarico percutaneo, stroke non emorragico.

Gli esiti secondari includevano eventi valvulo-aortici, disturbi ischemici cardiovascolari, progressione della stenosi aortica ed eventi avversi dei farmaci in studio. I risultati dello studio sono stati analizzati mediante i criteri intention-to-treat. Il potere dello studio risultava pari al 90% per individuare una riduzione del 22% del rischio relativo dell'outcome primario. Per tutti gli eventi tempo-correlati, sono stati utilizzati metodi analitici di sopravvivenza mediante modello di COX.

I dati sugli eventi avversi sono stati raccolti per tutti i pazienti al follow-up, con l'eccezione di eventi non fatali che non hanno richiesto ospedalizzazione o che si sono verificati oltre i 15 giorni dalla sospensione del trattamento.

Dei 1873 pazienti reclutati in 173 centri di 7 paesi europei, 944 sono stati randomizzati al trattamento farmacologico e 929 a placebo. Il periodo di follow-up mediano è stato di 52,2 mesi. I livelli serici medi di colesterolo LDL sono rimasti immutati nel gruppo placebo e si sono ridotti del 61,3% a 8 settimane nel gruppo simvastatina-ezetimibe. Durante l'intero periodo di follow-up,

la riduzione percentuale media del colesterolo LDL è stata pari al 53,8% nei pazienti trattati e al 3,8% del braccio placebo.

L'end point primario composito si è verificato nel 35,3% dei pazienti trattati con simvastatina+ezetimibe vs il 38,2% con placebo (HR 0,96; 95% CI 0,83-1,12, p=0,59). Non è stata individuata una differenza significativa tra i 2 gruppi di studio neanche per le misure di esito secondarie (HR 0,97; 0,83-1,14, p=0,73). La sostituzione della valvola aortica è stata eseguita nel 28,3% del gruppo trattato vs il 29,9% del placebo (HR 1,00; 0,84-1,18, p=0,97). Gli eventi cardiovascolari ischemici sono risultati significativamente ridotti nei pazienti trattati con l'associazione rispetto a placebo (148 vs 187, HR 0,78; 0,63-0,97; p=0,02). La riduzione di casi di inserzione di by-pass si è dimostrata particolarmente accentuata nel gruppo dei trattati (HR 0,68; 0,50-0,93; p=0,02).

Dai risultati ecocardiografici dei pazienti trattati con ezetimibe+simvastatina, non sono stati rilevati effetti positivi sulla progressione della stenosi aortica rispetto al gruppo placebo. Il picco di velocità del flusso aortico misurato alla fine dello studio ha infatti mostrato un incremento sovrapponibile per i 2 gruppi (95% CI da -0,06 a 0,05 p=0,83).

Non è stata individuata una differenza significativa di mortalità tra i 2 gruppi in studio.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, è stato identificato un aumento significativo di pazienti con livelli elevati degli enzimi epatici nel gruppo dei trattati con ezetimibe+simvastatina nei quali anche l'incidenza di cancro è risultata maggiore rispetto a placebo (11,1% vs 7,5%; p=0,01).

A causa dell'esclusione di soggetti ad alto rischio, la popolazione in studio non è rappresentativa di tutti i pazienti con stenosi aortica. Questo fattore potrebbe spiegare la relativamente bassa frequenza della progressione della stenosi rispetto a quella rilevata in altri studi.

A fronte dell'esito favorevole sulla riduzione dei livelli di colesterolo LDL, la combinazione simvastatina+ezetimibe non ha mostrato effetti sul decorso della stenosi della valvola aortica. L'associazione dei 2 farmaci riduce l'incidenza di eventi ischemici cardiovascolari, ma non quella degli eventi correlati alla stenosi aortica.

L'osservazione inaspettata di un aumento dell'incidenza di cancro necessita di ulteriori indagini in studi clinici sull'associazione simvastatina+ezetimibe.

Le conclusioni del presente studio potrebbero inoltre non essere rappresentative dell'intera popolazione di pazienti con stenosi aortica. Bisogna, infatti, considerare che il trial ha escluso i soggetti ad alto rischio con iperlipidemia severa, aterosclerosi o diabete mellito.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Merck, azienda produttrice di ezetimibe + simvastatina. Gli autori dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenze per la Merck e per altre ditte farmaceutiche.

Parole chiave: simvastatina+ezetimibe, stenosi aortica, RCT.

Riferimento bibliografico

Rossebe AB et al, for the SEAS Investigators. Intensive Lipid Lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008; 359: 1343-56.

Analisi dei dati sul cancro da tre studi su ezetimibe

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Al fine di verificare l'ipotesi originata dal trial SEAS su riportato, secondo la quale l'associazione di ezetimibe alla simvastatina potrebbe causare un aumento del rischio di cancro, è stata eseguita un'analisi che ha confrontato i dati di incidenza di cancro generati da questo studio rispetto a quelli

di altri due trial clinici in corso su ezetimibe+simvastatina, denominati SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) e IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*).

Il trial **SEAS** è stato eseguito su 1873 pazienti, di 68 anni di età in media e prevalentemente di sesso maschile (61%), affetti da stenosi aortica e randomizzati al trattamento con l'associazione ezetimibe 10 mg+simvastatina 40 mg/die oppure con placebo. I primi 196 soggetti reclutati, che inizialmente erano stati trattati con simvastatina da sola o con placebo, sono stati presi in considerazione solo a partire dallo switch all'associazione ezetimibe+simvastatina. Il periodo di reclutamento è avvenuto dal 2001 al 2004 ed il follow-up è stato completato nel marzo 2008 (follow-up mediano 4,1 anni).

Lo studio **SHARP** è stato condotto su 9264 soggetti, con età media di 61 anni e per il 63% di sesso maschile, con insufficienza renale cronica e randomizzati al trattamento con ezetimibe 10 mg+simvastatina 20 mg/die vs placebo nel periodo 2003-2007, con un follow-up mediano pari a 2,7 anni.

Lo studio **IMPROVE-IT**, infine, ha coinvolto un totale di 11.353 soggetti, di età media pari a 62 anni e per il 77% di sesso maschile, affetti da sindrome coronarica acuta, randomizzati a ezetimibe 10 mg+simvastatina 40 mg/die oppure a simvastatina 40 mg/die. Il periodo di reclutamento è iniziato nel 2005 e con un follow-up mediano di 1 anno.

L'analisi dei tre studi ha incluso tutti i soggetti con nuova insorgenza di cancro dopo l'inizio del trattamento farmacologico. Sono stati esclusi tutti i casi di ricadute di carcinomi preesistenti e 9 dei 169 pazienti con cancro dell'analisi preliminare del SEAS per i quali è stata dimostrata la mancanza di correlazione tra l'associazione dei due farmaci e l'evento avverso. Nell'analisi sono stati inclusi altri 6 pazienti con insorgenza di cancro dopo la terapia. Sono state raccolte informazioni sul sito primario di ciascun carcinoma e sulla relazione temporale tra la prima diagnosi e la randomizzazione alla terapia.

Nel trial SEAS, tra i pazienti randomizzati ad ezetimibe+simvastatina è stato osservato un aumento dell'incidenza di nuovi casi di cancro (101 pazienti trattati vs 65 del gruppo placebo). Non sono stati riscontrati aumenti significativi di particolari tipi di neoplasie, ma è stato evidenziato un incremento del numero assoluto dei casi di cancro della pelle e prostatico.

I risultati combinati degli studi SHARP e IMPROVE-IT (n=20.617) non hanno mostrato un aumento dell'incidenza totale di cancro (313 casi tra i trattati vs 326 con il controllo; RR 0,96; 95% CI 0,82-1,12, p=0,61) né di particolari tipi di neoplasie.

Anche dai dati aggregati dei 3 trial, non sono state evidenziate differenze significative nell'incidenza di cancro tra il gruppo dei trattati e quello di controllo (414 casi vs 391; RR 1,06; 95% CI 0,92-1,22, p=0,46).

Tra i pazienti in terapia con ezetimibe negli studi SHARP e IMPROVE-IT, è stata osservata un'incidenza maggiore, anche se non significativa, di decessi per cancro (97 vs 72 con il controllo, p=0,07), ma anche un livello inferiore, seppur non significativo, di nuovi casi di cancro (216 vs 254 con il controllo, p=0,08). Non è stato evidenziato alcun trend nell'incidenza di cancro o nella mortalità da cancro all'aumentare della durata del follow-up. Quando sono stati considerati i dati aggregati dei 3 studi, i decessi per cancro sono risultati significativamente aumentati nel gruppo dei trattati con ezetimibe rispetto a quello di controllo (134 vs 92; RR 1,45; 99% CI 1,02-2,05, p non corretta=0,007).

Il dato sull'aumento della mortalità in correlazione all'impiego di ezetimibe non è stato confermato, sulla base dell'evidenza di una riduzione dell'incidenza di nuovi casi di cancro nei pazienti trattati (280 vs 299 controlli) e dell'assenza di un trend nel rischio relativo dei decessi nei dati aggregati dei tre studi e dei trial SHARP e IMPROVE-IT.

I risultati dell'analisi dei dati aggregati dei 3 studi forniscono evidenze contrastanti in merito alla correlazione tra ezetimibe e cancro. A fronte di una riduzione dell'incidenza di nuovi casi di

neoplasie, si osserva, infatti, un incremento della mortalità per cancro nei pazienti trattati con ezetimibe+simvastatina.

Sono necessari dei follow-up di maggiore durata per definire meglio il rapporto beneficio/rischio del farmaco.

Conflitti d'interesse: gli autori che hanno collaborato ai trial SHARP e IMPROVE-IT finanziati dalla Merck e dalla Schering-Plough, dichiarano che la presente analisi è stata eseguita in maniera indipendente da qualsiasi finanziamento proveniente da aziende farmaceutiche.

Nell'editoriale di accompagnamento all'analisi, vengono illustrati alcuni aspetti che dovrebbero essere presi in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati ottenuti. Le evidenze relative all'esistenza di una possibile correlazione tra l'uso dell'associazione statine-ezetimibe e il rischio di cancro sono controverse.

Lo studio SEAS ha mostrato un aumento dell'incidenza di tumore con l'associazione di ezetimibe alla terapia con simvastatina. I ricercatori dell'Oxford University e della Duke University, confrontando i risultati dello studio SEAS con quelli dei trial SHARP e IMPROVE-IT, smentiscono la plausibilità di tale correlazione. Tuttavia dallo studio SEAS, si osserva un lieve incremento non significativo della mortalità per neoplasie nel gruppo dei trattati con ezetimibe rispetto al placebo; tale aumento diventa significativo quando i dati dei 3 RCT vengono aggregati. Gli autori dell'analisi attribuiscono il risultato al caso, in quanto incongruente con l'evidenza di una riduzione dell'incidenza di carcinoma nella popolazione in terapia farmacologica. È opportuno porre particolare cautela nell'interpretazione di questo dato, in quanto l'ezetimibe interferisce con l'assorbimento gastrointestinale, non solo del colesterolo, ma anche di altre molecole che potrebbero influenzare la crescita delle cellule tumorali. Sarebbe inoltre appropriato prendere in considerazione il follow-up completo dei 2 studi ancora in corso ed analizzare altri data-set già esistenti sui pazienti trattati con ezetimibe su end point relativi al cancro.

È importante sottolineare che nessuno dei tre trial è stato disegnato con l'obiettivo primario di definire il rischio di cancro e quindi l'FDA ha dichiarato che è in corso una revisione sul potenziale cancerogeno di ezetimibe e di ezetimibe/simvastatina (*).

(*) www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin_SEAS.htm.

Parole chiave: ezetimibe, cancro, RCT.

Riferimenti bibliografici

Peto R et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008; 359: 1357-66.

Drazen JM et al. Ezetimibe and Cancer--An Uncertain Association. N Engl J Med. 2008; 359: 1398-99.

Ivabradina nei pazienti con coronaropatia stabile e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro: lo studio BEAUTIFUL*

***morBidity-mortality EvAIUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Un'elevata frequenza cardiaca a riposo è un fattore di rischio cardiovascolare potenzialmente modificabile, sia nella popolazione generale che in pazienti con patologie cardiovascolari.

Ampi studi con follow-up a lungo termine hanno mostrato che una frequenza elevata rappresenta un fattore predittivo indipendente di tutte le cause di mortalità cardiovascolare in pazienti con coronaropatia, a prescindere dalla presenza di ipertensione. Ridurre la frequenza cardiaca potrebbe comportare una diminuzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari, ma un approccio del genere non è stato ancora formalmente testato, perché i farmaci al momento disponibili in grado di ridurre la frequenza cardiaca, come i β -bloccanti ed i calcio-antagonisti non diidropiridinici, esercitano altri effetti cardiovascolari che generano confusione nei risultati.

L'ivabradina inibisce in maniera specifica la corrente I_f nel nodo seno-atriale riducendo la frequenza senza influenzare altri aspetti della funzione cardiaca (contrattilità miocardica, conduzione intracardiaca, ripolarizzazione ventricolare e pressione arteriosa). Per valutare se la riduzione della frequenza cardiaca con ivabradina riduca mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti con coronaropatia e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro è stato condotto lo studio BEAUTIFUL, un RCT multicentrico, in doppio cieco versus placebo, a gruppi paralleli, che ha coinvolto 781 centri (tra cui l'Università di Ferrara).

Sono stati arruolati 10.917 pazienti di entrambi i sessi, di età ≥ 55 anni (o ≥ 18 anni se diabetici) con coronaropatia accertata, frazione di eiezione ventricolare sinistra $< 40\%$ e dimensioni dell'asse corto in telediastole > 56 mm all'ecocardiografia. I pazienti dovevano avere un ritmo sinusale, con frequenza a riposo ≥ 60 battiti al minuto (bpm). Sono stati esclusi i pazienti che avevano avuto un infarto miocardico o una rivascolarizzazione coronarica nei 6 mesi precedenti, stroke o TIA nei 3 mesi precedenti, pazienti sottoposti ad interventi chirurgici o di rianimazione o altre patologie cardiache (sindrome bradicardia-tachicardia, blocco senoatriale, QT lungo congenito, blocco atrioventricolare completo, ipertensione grave o non controllata, sintomi di scompenso cardiaco grave [classe IV secondo NYHA]). Sono stati anche esclusi i pazienti in trattamento con potenti inibitori del CYP P450 3A4.

Dopo la randomizzazione sono state effettuate visite a 2 settimane, 1, 3 e 6 mesi ed in seguito ogni 6 mesi. I pazienti sono stati randomizzati a ivabradina 5 mg, incrementabile fino alla dose stabilita di 7,5 mg/2 volte/die o placebo in aggiunta ad un'appropriata terapia cardiovascolare (β -bloccanti, ACE-inibitori o sartani, ipolipemizzanti, aspirina od altri farmaci antiaggreganti o antitrombotici).

L'end point primario composito era la mortalità per cause cardiovascolari, il ricovero ospedaliero per infarto miocardico acuto o per nuova insorgenza o peggioramento di scompenso cardiaco.

Diversi gli end point secondari: mortalità per tutte le cause, morte per cause cardiache (infarto, scompenso o conseguenze di procedure interventistiche cardiache) o cardiovascolari (morte cardiaca, morte per procedure interventistiche vascolari, decesso da presunta aritmia, stroke od altre cause vascolari, morte cardiaca improvvisa o per cause sconosciute), ricovero per nuova insorgenza o peggioramento di uno scompenso cardiaco, ricovero per infarto miocardico fatale e non fatale o per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica, decesso per cause cardiovascolari.

La frequenza cardiaca media al basale era di 71,6 bpm, il follow-up medio è stato di 19 mesi.

L'ivabradina ha ridotto la frequenza cardiaca di 6 bpm a 12 mesi; la maggior parte dei pazienti (87%) stava assumendo β -bloccanti durante lo studio. Sebbene non siano state evidenziate differenze significative tra chi assumeva o meno i β -bloccanti, potrebbe essere utile fare un confronto diretto tra ivabradina ed un β -bloccante per stabilire le somiglianze in termini di benefici e di tollerabilità. Al momento, tuttavia, un trial del genere potrebbe essere eticamente contestabile.

L'ivabradina non ha influenzato l'end point primario composito (HR 1,00; CI 95% 0,91-1,1; $p=0,94$). Eventi avversi gravi sono stati registrati nel 22,5% dei pazienti trattati rispetto al 22,8% del placebo ($p=0,70$). In un sottogruppo predefinito di pazienti con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm, l'ivabradina non ha influenzato l'outcome composito primario (HR 0,91; 0,81-1,04; $p=0,17$), la mortalità cardiovascolare o il ricovero per nuova insorgenza o peggioramento dell'insufficienza cardiaca. Tuttavia, ha ridotto gli end point secondari di ricovero per infarto miocardico fatale e non fatale (0,64; 0,49-0,84; $p=0,001$) e rivascolarizzazione coronarica (0,70; 0,52-0,93; $p=0,016$).

La riduzione della frequenza cardiaca con ivabradina non migliora gli outcome cardiaci in tutti i pazienti con coronaropatia stabile e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, ma potrebbe essere usata per ridurre l'incidenza degli esiti della coronaropatia in un sottogruppo di pazienti con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm.

Il braccio randomizzato a placebo nell'ambito dello studio BEAUTIFUL era un'ampia coorte di pazienti con coronaropatia stabile e disfunzione del ventricolo sinistro. Su questo gruppo è stata condotta una sottoanalisi per testare l'ipotesi che un'elevata frequenza cardiaca a riposo al basale possa essere un marker per mortalità e morbilità cardiovascolare.

L'associazione tra frequenza cardiaca ed outcome cardiovascolari è stata analizzata per gruppi con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm (n=2693) o < 70 bpm (n=2745).

Dopo aggiustamento per le caratteristiche al basale, nei pazienti con frequenza ≥ 70 bpm è stato riscontrato un aumento del rischio di morte cardiovascolare (34%, p=0,0041), ricovero per insufficienza cardiaca (53%, p<0,0001), ricovero per infarto miocardico (46%, p=0,0066) e rivascolarizzazione coronarica (38%, p=0,037). Ad ogni incremento di 5 bpm è corrisposto un aumento di morte per cause cardiovascolari (8%, p=0,0005), ricovero per insufficienza cardiaca (16%, p<0,0001), ricovero per infarto miocardico (7%, p=0,052) e rivascolarizzazione coronarica (8%, p=0,034).

Secondo quest'analisi, l'incremento della mortalità cardiovascolare e dell'insufficienza cardiaca (soprattutto per gli eventi più precoci) è proporzionale all'incremento della frequenza > 70 bpm, mentre la relazione è meno pronunciata per gli outcome coronarici.

In pazienti con coronaropatia e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, l'aumento della frequenza cardiaca ≥ 70 bpm identifica i pazienti a maggior rischio di outcome cardiovascolari, con un effetto differente sugli esiti associati all'insufficienza cardiaca e ad eventi coronarici.

È auspicabile che le conoscenze relative ad ivabradina possano essere implementate dallo SHIFT trial (Systolic Heart failure treatment with the I_f-inhibitor ivabradine Trial) che sta studiando una tipica popolazione affetta da scompenso cardiaco. Ulteriori trial ed analisi di sottogruppi dei trial BEAUTIFUL e SHIFT potranno essere utili per identificare i pazienti che possono beneficiare di molecole come ivabradina che agiscono sul nodo del seno.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla ditta Servier che commercializza ivabradina.

Parole chiave: ivabradina, coronaropatia, studio BEAUTIFUL.

Riferimenti bibliografici

Fox K et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16.

Fox K et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-21.

Reil JC, Böhm M. BEAUTIFUL results—the slower, the better? *Lancet* 2008; 372: 779-80.

Maggiore risposta al placebo nei bambini rispetto agli adulti: una revisione sistematica e una metanalisi sull'epilessia parziale farmaco-resistente

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

L'epilessia è una malattia comune nei bambini nei quali è spesso necessaria la somministrazione a lungo termine di farmaci antiepilettici (antiepileptic drug, AED). Gli AED, tuttavia, sono stati valutati principalmente nei pazienti adulti mentre solo pochi trial randomizzati e controllati (RCT) sono stati condotti nella popolazione pediatrica (*Guerrini R. Lancet* 2006; 367: 499–524). Inoltre, la maggior parte dei principali studi pediatrici è stata completata in fase IV, come replicazione di dati prodotti nei pazienti adulti successivamente all'autorizzazione dei trattamenti in studio.

Ad oggi non è mai stato valutato se il trattamento dell'epilessia farmaco resistente differisce in funzione dell'età. In particolare, un maggiore effetto placebo nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta potrebbe limitare l'entità dell'effetto atteso nei bambini e potrebbe determinare degli

esiti falsamente negativi se il campione viene estrapolato direttamente da dati raccolti negli adulti. Per verificare questa ipotesi, tale metanalisi ha confrontato l'efficacia del trattamento con AED rilevata negli RCT condotti sugli adulti rispetto a quelli pediatrici.

Per il reperimento degli RCT sugli AED nell'epilessia parziale farmaco-resistente sono stati interrogati tre database elettronici (MEDLINE, EMBASE e la Cochrane Library) nel periodo 1960-30 giugno 2007. Ulteriori studi sono stati ricercati anche nell'ambito dei registri dei clinical trial ISRCTN, Current Controlled Trials, ClinicalTrials.gov e del DARE e degli abstract congressuali; sono state contattate anche le ditte farmaceutiche produttrici degli AED più recenti per reperire anche gli studi non pubblicati.

Gli studi inclusi dovevano essere in doppio cieco, controllati versus placebo, su pazienti con epilessia parziale con o senza generalizzazione secondaria farmaco-resistente, con un adeguato metodo di randomizzazione per un periodo minimo di 4 settimane, una durata minima del trattamento di 8 settimane, un end point primario di efficacia, dati relativi al tasso di risposta del 50%, numero di abbandoni dovuti alla perdita al follow-up che incidevano sulla robustezza dei risultati.

Per epilessia parziale farmaco resistente, definita dall'International League Against Epilepsy, si intendeva un disturbo epilettico caratterizzato da crisi i cui segni e sintomi iniziali indicavano un iniziale coinvolgimento di una parte soltanto di un solo emisfero e da crisi persistenti nel corso di un minimo di 2 anni, nonostante i tentativi di trattamento con almeno 2 diversi AED a dosi terapeutiche. Tuttavia, i criteri di inclusione utilizzati negli RCT sono più rigorosi e di solito richiedono il fallimento a ≥ 3 AED, mentre il numero medio di AED con fallimento terapeutico riportato in questi studi era ≥ 8 .

Gli studi sono stati classificati in pediatrici (età <18 anni) e sugli adulti (≥ 18 anni, anche se in alcuni casi sono stati inclusi soggetti >12 anni).

L'end point primario era il tasso di risposta del 50% (riduzione $\geq 50\%$ della frequenza delle crisi durante il periodo di trattamento rispetto al baseline). Gli end point secondari includevano il tasso di periodi liberi da crisi (nessuna crisi durante l'intero trattamento); il tasso totale di abbandoni, quello per eventi avversi e per aggravamento delle crisi.

La metanalisi ha valutato 32 RCT in totale, di cui 5 sui bambini e 27 sugli adulti su 5 AED: gabapentin (GBP), levetiracetam (LEV), lamotrigina (LTG), oxcarbazepina (OXC) e topiramato (TPM).

L'età media dei pazienti era di 10 anni nei trial pediatrici e 33 anni in quelli sugli adulti. I disegni degli studi, la distribuzione dei pazienti per sesso, tipologia e frequenza al baseline delle crisi e per numero di farmaci assunti erano simili tra i trial negli adulti e nei bambini, così come la durata media della terapia (15 settimane).

Per quanto attiene all'end point primario della metanalisi, il confronto indiretto del RR del tasso di risposta del 50% negli adulti e nei bambini ha mostrato valori minori nella popolazione pediatrica (1,91; 95% CI 1.54-2.37) rispetto agli adulti (2,90; 2.47-3.41).

Ulteriori analisi su ognuno dei cinque farmaci hanno confermato una differenza significativa (0,67; 0.51-0.89, $p=0,007$) che evidenziava valori più bassi nei bambini. Nessuna eterogeneità significativa è stata osservata tra i diversi trattamenti. Questi risultati sono stati ulteriormente confermati da una meta-regressione, che ha dimostrato una relazione significativa tra l'età dei pazienti e l'effetto del trattamento ($p=0.02$).

Tali evidenze riflettono principalmente le differenze nella risposta al placebo delle due popolazioni. Infatti, la regressione logistica ha mostrato che il tasso di risposta medio del 50% nei pazienti che ricevevano placebo era significativamente superiore nei bambini ($19\% \pm 2,3\%$) rispetto agli adulti ($9,9\% \pm 4,6\%$; $p<0,001$) mentre non è stata osservata alcuna differenza significativa nella risposta

agli AED ($37,2\% \pm 9,4\%$ nei bambini rispetto al $30,4\% \pm 13,9\%$ negli adulti, $p=0,364$). La risposta al placebo 1,9 volte maggiore nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta si è verificata con tutti i trattamenti antiepilettici inclusi la LTG.

Relativamente agli end point secondari, il tasso di periodi liberi da crisi era disponibile solo in 15 dei 32 trial (11 trial sugli adulti e 4 pediatrici).

Il corrispondente RR era di 4.19 (1.45–12.14) nei trial sugli adulti e di 5.00 (1.52–16.42) in quelli pediatrici. Inoltre, non sono state rilevate differenze in termini di tasso di periodi liberi da crisi tra il trattamento attivo e il placebo.

Negli adulti, sia il tasso totale di abbandoni che quello correlato agli eventi avversi erano statisticamente più elevati nei gruppi in trattamento rispetto al placebo. Nella popolazione pediatrica, invece, non sono state evidenziate differenze tra le terapie con AED e il placebo.

Non sono state rilevate differenze nel RR di abbandoni dello studio per aggravamento delle crisi nè nella popolazione adulta nè in quella pediatrica.

Nell'epilessia parziale farmaco-resistente, la metanalisi ha rilevato un tasso di risposta del 50% significativamente inferiore negli studi condotti sulla popolazione pediatrica rispetto a quelli sugli adulti. Questa differenza è stata ascritta soprattutto a un tasso di risposta al placebo 2 volte maggiore tra i bambini rispetto agli adulti.

Il commento allo studio a cura di Klassen TP, mette in evidenza l'importante contributo fornito dalla metanalisi al tema sull'esistenza di differenze negli effetti dei trattamenti tra i bambini e gli adulti.

Purtroppo, la metanalisi presenta dei limiti rappresentati dalla relativa carenza di dati pediatrici, con solo 5 su 32 studi clinici condotti sui bambini e 1 solo trial pediatrico per ciascuno dei 5 farmaci esaminati. Inoltre, il confronto tra adulti e bambini sugli effetti dei trattamenti è stato eseguito tra gli studi e non al loro interno.

Pertanto, nonostante sia stata effettuata una meta-regressione, i risultati potrebbero essere spiegati da fattori confondenti residui, dovuti alle differenze nella gravità della malattia, nelle dosi di farmaco, negli esiti misurati e nelle categorie diagnostiche.

Viene sottolineato, comunque, come dai risultati ottenuti emergano due prospettive future: da una parte la necessità di incrementare la ricerca in ambito pediatrico, dall'altra porre una maggiore attenzione nel disegnare gli studi e nel riportarne i risultati.

*Il tema della sperimentazione clinica in ambito pediatrico è stato affrontato anche in **SIF-Farmaci in evidenza n. 17 del 01.07.2008** in “Una revisione sistematica di studi che intendono determinare quali outcome sono da misurare nei clinical trial nei bambini”.*

Parole chiave: bambini, epilessia, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Rheims S et al. Greater response to placebo in children than in adults: a systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. Plos Medicine 2008; 5: 1223-37.

Klassen TP et al. Children are not just small adults: The urgent need for high-quality trial evidence in children. Plos Medicine 2008; 5: 1180-1182.

Associazione paracetamolo ed ibuprofene per il trattamento della febbre nei bambini: un trial controllato e randomizzato

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

La febbre è una patologia pediatrica comune che, ogni anno, colpisce circa il 70% dei bambini in età prescolare. Si calcola che ogni anno circa il 40% dei bambini in questa fascia d'età consulti un medico per episodi febbrili.

Sebbene la febbre sia considerata utile nel controllo delle infezioni e pertanto spesso non debba essere trattata, l'utilizzo di antipiretici è molto esteso. Le ragioni addotte per il trattamento dell'iperpiressia sono molteplici e non sempre basate su evidenze scientifiche, per esempio ridurre il malessere del paziente, controllare il rialzo termico e prevenire le convulsioni febbrili.

Le opzioni per il trattamento includono delle misure fisiche (abbigliamento leggero e assunzione di bevande fresche) e l'utilizzo di farmaci antipiretici tra cui paracetamolo ed ibuprofene. È stato dimostrato che sia paracetamolo che ibuprofene sono superiori al placebo nel controllo del rialzo termico e che l'ibuprofene sia a sua volta superiore al paracetamolo. Dal momento che le due molecole hanno meccanismi d'azione differenti, è probabile che la loro associazione sia più efficace dell'assunzione dei singoli principi attivi, ma le evidenze finora non sono concordi.

Questo studio, in doppio cieco, randomizzato e controllato ha previsto tre bracci di trattamento e ha valutato l'efficacia dell'associazione di ibuprofene e paracetamolo rispetto alla somministrazione dei singoli principi nel trattamento degli episodi febbrili pediatrici.

Sono stati reclutati, tra il gennaio 2005 ed il maggio 2007, sia dai dipartimenti di cura primaria che dai pediatri di famiglia di Bristol (Inghilterra), bambini di età compresa tra i 6 mesi ed i 6 anni, con una temperatura corporea tra i 37,8 °C ed i 41 °C, affetti da una patologia che potesse essere trattata al domicilio. Sono stati esclusi i pazienti per i quali era necessario il ricovero ospedaliero, con segni clinici di disidratazione, i pazienti che avessero recentemente partecipato ad un trial clinico, con intolleranza o allergia ai farmaci in studio, con patologie croniche neurologiche, epatiche polmonari (eccetto l'asma), cardiache o renali ed infine i pazienti i cui genitori non erano in grado di leggere o scrivere in inglese.

I bambini reclutati (follow-up a 24 ore, 48 ore e 5 giorni) sono stati randomizzati a paracetamolo + ibuprofene, a paracetamolo da solo o a ibuprofene da solo. In ogni braccio i pazienti sono poi stati suddivisi in funzione della fascia d'età (6-17 mesi vs 18-71 mesi), della gravità della febbre (37,8-38,9 °C vs 39-41 °C), della scala del malessere (normale-abbastanza normale vs abbastanza-molto angosciato), della durata della febbre prima della randomizzazione (<24 h vs >24 h) e della somministrazione o meno di una terapia antibiotica.

Lo schema posologico della durata di 48 h era paracetamolo 15 mg/Kg ogni 4-6 h (massimo 4 dosi in 24 h) ed ibuprofene 10 mg/Kg ogni 6-8 h (massimo 3 dosi in 24 h). La prima dose era somministrata in presenza dello sperimentatore e la seconda doveva essere assunta a distanza di 4 h dall'ultima somministrazione di paracetamolo e di 6 h dall'ultima somministrazione di ibuprofene. L'ordine con il quale veniva iniziato il trattamento era random.

L'outcome primario dello studio era valutare il periodo libero da febbre (<37,2 °C) nelle prime 4 h dopo l'assunzione della prima dose di farmaco e la percentuale di bambini riportati alla normalità nella scala del malessere in 48 h. Gli outcome secondari erano il tempo necessario alla scomparsa della febbre, il tempo senza febbre per almeno 24 ore, i sintomi associati alla febbre e gli eventi avversi ai farmaci.

Su un totale di 1038 bambini potenzialmente eleggibili, 882 casi non sono stati randomizzati o perchè i genitori non hanno accettato di partecipare al trial (669) o perchè dopo aver consultato il medico non hanno poi contattato gli sperimentatori (213). Ci sono state anche deviazioni dal protocollo: nelle prime 24 ore, 13 bambini hanno ricevuto erroneamente una quinta dose di paracetamolo e 18 una quarta dose di ibuprofene.

Dall'analisi statistica dei dati raccolti, è stato evidenziato che i bambini che avevano assunto l'associazione paracetamolo + ibuprofene sono rimasti sfebbrati per un periodo più lungo nelle prime 4 h di trattamento rispetto ai bambini che avevano assunto solo paracetamolo ($p < 0.001$) o solo ibuprofene rispetto a paracetamolo ($p = 0.2$). L'associazione dei due farmaci potrebbe quindi essere efficace quanto l'ibuprofene.

La terapia combinata ha determinato la scomparsa della febbre circa 23 minuti prima rispetto al paracetamolo da solo (da 2 a 45 minuti, $p = 0.025$) ma non più rapidamente rispetto all'ibuprofene da solo (circa 3 minuti, da 18 a 24, $p = 0.8$).

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la riduzione del malessere nei diversi bracci nè per la comparsa di eventi avversi.

Dai risultati dello studio si deduce che per ridurre la durata ed i sintomi della febbre è preferibile utilizzare come primo approccio l'ibuprofene rispetto al paracetamolo.

Nei casi in cui ci si aspetta una durata della febbre > 24 h ed una maggiore compromissione delle condizioni cliniche del bambino, oltre all'ibuprofene può essere presa in considerazione l'associazione paracetamolo + ibuprofene.

Gli autori dello studio, comunque, affermano che se un bambino non presenta un miglioramento significativo dopo la prima dose di ibuprofene, l'alternare paracetamolo ed ibuprofene nelle 24 ore successive può determinare un miglioramento significativo. Nel considerare l'associazione farmacologica bisogna comunque confrontare il beneficio (circa 2,5 h in più senza febbre) con il rischio non intenzionale di sovradosaggio dei farmaci dovuto ad uno schema più complesso di somministrazione, rischio non solo teorico dal momento che dal 6 al 13% dei partecipanti allo studio hanno assunto un numero di dosi superiore a quello raccomandato.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: bambini, paracetamolo/ibuprofene, RCT.

Riferimento bibliografico

Hai AD et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: doi:10.1136/bmj.a1302.

Anafilassi associata alla vaccinazione quadrivalente contro il papillomavirus umano (HPV)

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

Nel 2007 le autorità Australiane hanno sviluppato un Programma Nazionale di immunizzazione per l'HPV (*) che prevede la vaccinazione quadrivalente (Gardasil[®], 3 dosi) per tutti i soggetti di sesso femminile di età compresa fra 12 e 26 anni (vaccinazione scolastica in età 12-18; vaccinazione in medicina generale in età 19-26).

Dopo la notifica a fine Giugno 2007 di 7 presunti casi di anafilassi concomitanti alla vaccinazione nel New South Wales, questo studio si è prefisso di valutare l'incidenza di anafilassi alla post-vaccinazione HPV e di confrontarla a quella di altri vaccini somministrati in situazioni analoghe.

Il New South Wales comprende circa un terzo della popolazione australiana (6.9 milioni di abitanti). Il programma di vaccinazione scolastica è iniziato nell'Aprile 2007 per le adolescenti di età ≥ 15 anni (circa 114.000 soggetti) ed è terminato nel mese di Dicembre 2007 (protocollo di somministrazione accelerato per far coincidere il termine del programma di vaccinazione con la fine dell'anno scolastico). Lo schema di immunizzazione prevedeva la prima somministrazione al tempo 0, la seconda dopo 1 mese e la terza dopo 4 mesi. Il vaccino è stato somministrato da infermiere che provvedevano a segnalare ogni sospetta reazione avversa alle autorità regolatorie. Per determinare

l'incidenza di anafilassi sono stati analizzati tutti i casi di ≥ 1 reazione cutanea insorta entro 48 h dalla vaccinazione (n=40), anafilassi presunta (n=8), allergia (n=28), qualunque caso avesse richiesto la somministrazione di adrenalina (n=9) e i casi nei quali erano descritti sintomi respiratori, cardiovascolari o entrambi (n=16).

L'incidenza di sospetta anafilassi osservata durante questa campagna di immunizzazione HPV è stata confrontata con quella rilevata durante la campagna di vaccinazione contro il meningococco C, attuata in Australia nel 2003 (823.197 dosi di vaccino somministrate a soggetti di entrambi i sessi di età compresa tra 5 e 19 anni).

I pazienti con sospetta anafilassi sono stati invitati ad effettuare entro 6 settimane dall'evento test cutanei per una serie di antigeni comuni (es. pelo di gatto, pollini, polvere), di componenti dei vaccini (lievito di birra, polisorbato 80) e per i due vaccini HPV (Gardasil[®] e Cervarix[®]). Per i due vaccini e per il polisorbato 80 è stato effettuato anche il test intradermico.

I casi di anafilassi sono stati definiti e caratterizzati in funzione del grado di certezza diagnostica usando la *Brighton case definition* per l'anafilassi (Rüggeberg *JU et al. Vaccine* 2007; 25: 5675-84). Questo algoritmo definisce il livello di certezza diagnostica, ma non la gravità del caso (per esempio il livello di classificazione 1 è associato al maggior grado di certezza diagnostica di anafilassi). La causalità della reazione (certa, probabile, possibile, improbabile e non correlata è stata valutata secondo criteri OMS specifici per le reazioni avverse ai vaccini, con particolare riferimento al tempo di insorgenza e alla presenza di cause alternative.

Nel programma di vaccinazione scolastica condotta nel 2007 sono state somministrate 269.680 dosi di vaccino HPV (prima dose n=95.006, 83% dei trattati; seconda dose n=91.289, 80% dei trattati; terza dose n=83.845, 74%). Delle 155 reazioni avverse riportate, 110 facevano riferimento al programma di vaccinazione scolastica (41 per 100.000 dosi). Nell'ambito della vaccinazione in medicina generale, sono stati distribuite 347.568 dosi di vaccino, ma il numero di dosi effettivamente somministrate non era noto.

Inizialmente sono stati identificati 12 casi di sospetta anafilassi, di cui 8 sono stati confermati. Non sono stati descritti casi di shock anafilattico (6 report di orticaria generalizzata, 1 di angioedema, 1 di ipossia e stridore senza segni cutanei). Degli 8 casi accertati, 4 soggetti sono risultati negativi al test cutaneo per il Gardasil[®] intradermico. Nella popolazione sottoposta ad immunizzazione scolastica sono stati segnalati 7 casi per un'incidenza totale di 2,6 casi per 100.000 dosi somministrate (95% CI 1,0-5,3), mentre l'incidenza di anafilassi identificata nel programma di vaccinazione scolastica contro il meningococco C nel 2003 era risultata pari a 0,1 casi per 100.000 dosi (95% CI 0,003-0,7).

Tra le limitazioni dichiarate dagli autori dello studio va citata l'incompletezza dei dati raccolti con conseguente difficoltà di diagnosi per gli esperti chiamati a selezionare i casi per gli accertamenti. La selezione, condotta mediante intervista telefonica, avveniva normalmente con un ritardo di settimane o mesi dall'evento, con conseguente difficoltà nel ricordare dettagli essenziali sull'accaduto. Infine, l'esiguo numero di casi individuati in questa ed altre case series rende imprecisa la stima dell'incidenza e il confronto tra i vari studi è soggetto a bias di errata classificazione.

Sulla base del numero di casi confermati, l'incidenza stimata di anafilassi associata al vaccino quadrivalente per l'HPV è significativamente maggiore rispetto a quella osservata in altre campagne vaccinali in età scolare. Tuttavia l'incidenza globale è molto ridotta e i casi possono essere gestiti appropriatamente senza conseguenze gravi.

L'anafilassi sviluppata in seguito alla vaccinazione HPV deve considerarsi un evento raro, in accordo con la definizione dell'OMS e non dovrebbe costituire un ostacolo per i programmi di vaccinazione HPV basati sulla popolazione.

Secondo l'editoriale di accompagnamento, lo studio fornisce evidenze convincenti sulla tollerabilità dei vaccini per l'HPV. Il rischio di cancro della cervice uterina permane nonostante decenni di campagne di salute pubblica incentrate sull'importanza della profilassi attraverso uno screening regolare. Idealmente, una frequenza elevata di immunizzazione dovrebbe ridurre il rischio di cancro della cervice sia nei soggetti vaccinati che in quelli non vaccinati grazie all'immunità ereditaria. Ciò, attualmente, è improbabile poiché dovrebbero essere immunizzati soggetti di entrambi i sessi e nessun paese occidentale, con l'esclusione dell'Australia, ha previsto indicazioni per il vaccino nei soggetti di sesso maschile, poiché studi in questa popolazione non sono stati ancora completati. Per rispettare il diritto di ogni donna di decidere autonomamente di vaccinarsi è importante assicurare che tale decisione possa basarsi sulla prospettiva equilibrata e concreta dei rischi associati al trattamento, piuttosto che sull'ignoranza o su paure irrazionali.

Il commento allo studio di Halsey NA evidenzia tre punti chiave:

- 1) Le cause dell'insorgenza di anafilassi o di reazioni anafilattoidi nelle adolescenti immunizzate con il vaccino per l'HPV in Australia non sono chiare.
- 2) L'incidenza di anafilassi in seguito alla vaccinazione HPV dovrebbe essere confermata in altre popolazioni.
- 3) Questi eventi avversi, rari ma gravi, sottolineano l'importanza di studi post-registrativi di sicurezza sui vaccini e la necessità di una gestione attenta nelle cliniche nelle quali si effettua l'immunizzazione.

(* *In Italia sono disponibili sia il vaccino quadrivalente (Gardasil®) che il bivalente (Cervarix®); il piano vaccinale differisce da Regione a Regione.*

Conflitto di interesse: due autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti dalla GlaxoSmithKline per uno studio pilota sulla prevalenza dell'HPV in Australia. Altri autori sono stati sovvenzionati dalla Commonwealth Serum Laboratories e dalla GlaxoSmithKline per partecipazione a congressi e meeting.

Parole chiave: vaccino HPV, anafilassi, case series.

Riferimenti bibliografici

Brotherton J et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. CMAJ 2008; 179: 525-33.

MacDonald N et al. Human papillomavirus vaccine risk and reality. CMAJ 2008; 179: 503.

Halsey NA. The human papillomavirus vaccine and risk of anaphylaxis. CMAJ 2008; 179: 509-10.

Utilizzo di ormoni in postmenopausa e sintomi da reflusso gastroesofageo

A cura delle Dott.sse Laura Franceschini e Sandra Sigala

Studi precedenti hanno suggerito che elevati livelli di estrogeni e progesterone aumentano la malattia da reflusso gastroesofageo (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD). Questa teoria è supportata dall'osservazione che la pressione dello sfintere esofageo inferiore (LES) diminuisce durante la gravidanza e con l'assunzione di contraccettivi orali sequenziali. L'obiettivo di questo studio è stato quello di chiarire la relazione tra l'utilizzo di ormoni estroprogestinici e sintomi di GERD e in particolare, determinare il rischio di GERD in donne in terapia ormonale sostitutiva (TOS), in terapia con modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERMs) o con preparazioni da banco (OTC) a base di estroprogestinici (in Italia non sono in commercio OTC a base di estroprogestinici, tranne nel caso di formulazioni a base di fitoestrogeni).

È uno studio di coorte prospettico che si è avvalso dei dati del "Nurses' Health Study" (*) relativi all'utilizzo di ormoni, raccolti dal 1976 per oltre 26 anni con questionari biennali sui fattori di

rischio per il cancro e per le malattie cardiovascolari, su un totale di 121.700 infermiere di età compresa fra i 30 ed i 55 anni. Nel 2002, al questionario destinato alle 106.310 donne ancora in vita, sono state aggiunte delle domande sulla presenza di pirosi o di reflusso acido una o più volte in una settimana, per quanti anni e con che frequenza nell'ultimo anno. Sono state considerate eleggibili le donne che riportavano pirosi o reflusso acido almeno 1 volta/settimana e sono state definite come casi. Le donne senza sintomi di GERD nell'ultimo anno sono state invece considerate come controlli.

I criteri di esclusione erano: presenza di neoplasie, premenopausa, donne i cui dati non sono pervenuti con l'ultimo questionario o sono pervenuti in maniera incompleta; donne che non avevano riportato sintomi di GERD nell'ultimo anno, che avevano utilizzato con regolarità inibitori di pompa protonica (PPI) o antagonisti dei recettori H₂ e donne che lamentavano sintomi di GERD, ma con una frequenza <1 volta/settimana.

Il campione totale era di 51637 donne eleggibili. Sono state determinate le caratteristiche di base: il BMI, la presenza di diabete mellito, l'abitudine al fumo, la presenza di neoplasie, il tipo di ormoni assunti (dosaggio e durata di impiego), l'utilizzo di SERMs, di OTC contenenti estroprogestinici, l'impiego attuale di PPI, di antagonisti dei recettori H₂, di benzodiazepine, di antidepressivi, di calcio-antagonisti, broncodilatatori, l'attività fisica di base, le informazioni sulla dieta.

Successivamente è stato valutato il rischio di GERD tra le donne in postmenopausa che assumevano la TOS, comprese le formulazioni transdermiche. Per queste analisi le donne in menopausa che non avevano mai assunto terapie ormonali erano considerate la popolazione di controllo. È stato, quindi, valutato il rischio di GERD tra le donne che facevano uso di SERMs, di tamoxifene e di raloxifene (assunti probabilmente come prevenzione del tumore mammario) e di OTC a base di ormonale (incluse le preparazioni a base di soia e le creme a base di progesterone naturale). Per queste analisi il gruppo di controllo era costituito dalle donne in menopausa che non avevano assunto terapia ormonale, tamoxifene o raloxifene e OTC contenenti estrogeni. Successivamente è stata condotta un'analisi secondaria, nella quale i casi erano le donne che riferivano GERD più volte alla settimana o tutti i giorni. Per definire il potenziale di "causalità inversa" (il rischio che un effetto possa precedere la sua causa), è stata effettuata un'altra analisi su donne con sintomi di GERD da ≤5 anni, mentre è stato definito "uso corrente di TOS" un'assunzione di almeno 6 anni. La popolazione è stata analizzata anche in funzione della stratificazione per il BMI, l'abitudine al fumo, l'aver effettuato una visita medica nei 2 anni precedenti, l'uso nei 2 anni precedenti di farmaci che riducevano la pressione del LES. Infine, è stato calcolato il rischio di GERD basato sulla durata dell'interruzione della TOS con estrogeni da soli utilizzando come controllo le donne in corso di terapia.

Sul totale delle 51637 partecipanti, il 23% ha riferito reflusso acido o pirosi almeno 1 volta/settimana (definite come casi). Tra le eleggibili, il 24% non ha mai utilizzato ormoni rispetto al 39% delle utilizzatrici, il 22% stava utilizzando solo estrogeni e il 15% estroprogestinici; il 5% SERMs e il 3% OTC a base di ormoni.

Dalle caratteristiche di base delle donne incluse, si è potuto osservare che le donne che assumevano la TOS, rispetto alle non utilizzatrici, erano leggermente più giovani, più magre, con minore abitudine al fumo ed avevano acquisito più peso dall'inizio della menopausa, svolgevano una maggiore attività fisica, utilizzavano farmaci che riducevano la pressione del LES, PPI o anti-H₂ avevano avuto una visita medica nei due anni precedenti e presentavano un'incidenza minore di diabete.

Rispetto alle donne che non avevano mai utilizzato ormoni, il RR era 1.46 (95% CI, 1.36-1.56) per le utilizzatrici passate, 1.66 (95% CI, 1.54-1.79) per le donne che assumevano correntemente la TOS con soli estrogeni, 1.41 (95% CI, 1.29-1.54) per le utilizzatrici della TOS con estroprogestinici. I risultati erano simili a quelli ottenuti considerando solo le donne (n=6936) che lamentavano sintomi di GERD molto frequentemente rispetto a quelle che non avevano mai fatto uso di TOS: RR di 1.57

(95% CI, 1.44-1.72) per chi aveva fatto uso di TOS in passato, RR di 1.74 (95% CI, 1.58-1.91) per chi era attualmente in TOS con soli estrogeni e RR di 1.48 (95% CI, 1.33-1.66) in TOS con estroprogestinici.

L'analisi per definire il potenziale di causalità inversa ha evidenziato un RR pari a 1.44 (95% CI, 1.31-1.58) per la TOS con soli estrogeni e di 1.38 (95% CI, 1.23-1.55) per la TOS con estroprogestinici.

In conclusione, il rischio di sintomi di GERD associati alla TOS era significativamente più elevato con dosaggi maggiori di estrogeni e per una terapia di lunga durata ($p < 0.001$).

Il rischio di sviluppare sintomi di GERD sembrava diminuire con il passare del tempo dopo la sospensione degli estrogeni, anche se la riduzione non risultava statisticamente significativa.

Anche per quanto riguarda i SERMs e le preparazioni OTC è stata osservata un'associazione significativa con lo sviluppo di GERDs: rispetto alle donne che non avevano mai assunto TOS o SERMs, quelle che attualmente assumevano SERMs presentavano un RR pari a 1.39 (95% CI, 1.22-1.59); per le donne che assumevano OTC il RR era di 1.37 (95% CI, 1.16-1.62).

Alla luce dei risultati ottenuti, è stata rilevata un'associazione statisticamente significativa tra lo sviluppo di GERD e l'assunzione della TOS (comprese le specialità da banco). È quindi probabile l'ipotesi di un comune meccanismo patogenetico, forse riconducibile all'incremento ponderale associato all'utilizzo di ormoni. Inoltre, in seguito all'invecchiamento della popolazione media, un numero sempre maggiore di donne potrebbe utilizzare farmaci o medicine alternative per il trattamento dei sintomi legati alla menopausa e alla prevenzione del tumore mammario e dell'osteoporosi.

() Il "Nurses' Health Study" ha preso il via nel 1976, finanziato dal National Institutes of Health, il cui obiettivo era valutare le conseguenze a lungo termine dell'uso di contraccettivi orali. Lo studio ha incluso e seguito dal 1976, mediante questionari biennali, 121.700 infermiere di sesso femminile per identificare i fattori di rischio per neoplasie e patologie cardiovascolari e rappresenta uno degli studi più ampi per identificare i fattori di rischio delle più importanti patologie croniche nelle donne.*

Conflitto di interesse: uno degli autori riferisce di essere stato consulente di una industria farmaceutica.

Parole chiave: GERD, TOS, studio di coorte prospettico.

Riferimento bibliografico

Jacobson BC et al. Postmenopausal hormone use and symptoms of gastroesophageal reflux. Arch Intern Med 2008; 168: 1798-804.

Chemioterapia a base di platino + cetuximab nel carcinoma della testa e del collo

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

La terapia di prima linea nel trattamento del carcinoma della testa e del collo a cellule squamose recidivante o metastatico inoperabile è la chemioterapia a base di platino (cisplatino o carboplatino). Le cellule del cancro di testa e collo spesso esprimono il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e la sua presenza viene associata ad esiti negativi.

Cetuximab (*) è un anticorpo monoclonale IgG1 che inibisce il legame all'EGFR e stimola la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente.

In questo trial clinico di fase III, sono state valutate l'efficacia e la sicurezza del cetuximab in combinazione con chemioterapici a base di platino e con fluorouracile come prima linea di trattamento del carcinoma della testa e del collo a cellule squamose recidivante o metastatico.

Tra il 21 dicembre 2004 ed il 30 dicembre 2005, 477 pazienti si sono sottoposti a screening presso 81 centri di 17 paesi europei, tra cui l'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova. Di questi, un totale di 442 pazienti affetti da carcinoma della testa e del collo a cellule squamose recidivante o metastatico sono stati arruolati nello studio e 220 sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia standard a base di cisplatino (alla dose di 100 mg/m² al giorno 1) o carboplatino (in modo da raggiungere un'area sotto la curva di 5 mg/ml/minuto, somministrato per infusione endovenosa in 1 ora al giorno 1) + fluorouracile (alla dose di 1000 mg/m²/die per 4 giorni), ogni 3 settimane per un massimo di 6 cicli.

Gli altri 220 pazienti sono stati randomizzati alla stessa chemioterapia + cetuximab (inizialmente alla dose di 400 mg/m²/settimana per infusione endovenosa di 2 ore, poi alla dose di 250 mg/m²/settimana per infusione endovenosa di 1 ora) per un massimo di 6 cicli.

I pazienti del gruppo cetuximab caratterizzati da una condizione stabile della malattia hanno continuato a ricevere cetuximab in monoterapia fino alla progressione della malattia o alla comparsa di effetti tossici invalidanti, mentre i pazienti del gruppo cisplatino (o carboplatino) + fluorouracile, non hanno ricevuto altro tipo di trattamento.

L'end point primario dello studio era la valutazione della sopravvivenza totale mentre quelli secondari erano la sopravvivenza libera da progressione della malattia, la migliore risposta terapeutica (una risposta parziale o completa per almeno 4 settimane), il controllo della malattia (definito come una risposta terapeutica completa, parziale o stabile), il tempo per il fallimento terapeutico, la durata della risposta e la sicurezza.

I criteri d'inclusione comprendevano: età >18 anni, carcinoma della testa e del collo a cellule squamose recidivante o metastatico confermato da esami istologici o citologici, ineleggibilità alla terapia locale, almeno una lesione misurabile bidimensionalmente attraverso tomografia computerizzata o risonanza magnetica, un indice di Karnofsky ≥ 70 , funzionalità epatica, renale ed ematologica sufficiente, tessuto tumorale disponibile per la valutazione dell'espressione dell'EGFR. I principali criteri di esclusione erano: interventi chirurgici o irradiazioni entro le 4 settimane precedenti all'inizio dello studio, precedente chemioterapia sistemica a meno che non fosse parte di un trattamento multimodale per carcinoma localmente avanzato completato più di 6 mesi prima dell'arruolamento nello studio, carcinoma nasofaringeo e altri tipi di terapia antitumorale concomitante.

Nel gruppo randomizzato all'associazione con cetuximab, la sopravvivenza totale è stata di 10,1 mesi vs 7,4 mesi con la chemioterapia da sola (hazard ratio per la mortalità 0,80; CI 95% 0,64-0,99; p=0,04). La sopravvivenza libera da progressione della malattia è stata di 5,6 mesi con cetuximab vs 3,3 mesi nel controllo (hazard ratio per la progressione 0,54; 0,43-0,67; p<0,001) mentre i corrispondenti tassi di risposta totale sono stati il 36% vs il 20% (p<0,001). L'associazione di cetuximab rispetto alla chemioterapia da sola, inoltre, ha migliorato il controllo della malattia (81% vs 60%, p<0,001), il tempo per il fallimento terapeutico (4,8 vs 3,0 mesi; p>0,01) ma non la durata della risposta terapeutica (5,6 vs 4,7 mesi; p=0,21).

I due gruppi di trattamento non hanno dimostrato differenze significative circa l'insorgenza di eventi avversi di grado 3 o 4. Tuttavia, nel gruppo trattato con cetuximab si sono manifestati 9 casi di sepsi rispetto ad 1 caso con il controllo (p=0,02) e 11 casi di ipomagnesemia vs 3 casi nel gruppo di confronto (p=0,05).

Il 9% dei pazienti in trattamento con cetuximab ha manifestato reazioni cutanee di grado 3. In questo stesso gruppo si sono manifestate 4 reazioni da infusione di grado 3 (2 casi di allergia o anafilassi, 1 di dispnea ed 1 di ipotensione) e 2 reazioni di grado 4 (allergia o anafilassi in entrambi i casi) rispetto a nessun caso nei pazienti in trattamento con la chemioterapia da sola. In circa il 20% dei pazienti di ogni gruppo si sono verificati eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento.

Si sono verificati 10 decessi (3 nel gruppo cetuximab e 7 in quello fluorouracile+platino), non considerati correlati al trattamento dagli sperimentatori.

L'associazione di cetuximab alle dosi standard di platino+fluorouracile come terapia di prima linea del carcinoma della testa e del collo a cellule squamose recidivante o metastatico comporta un aumento di 2.7 mesi della sopravvivenza media e una riduzione del 20% del rischio relativo di morte. Inoltre il tempo di progressione libero da malattia aumenta di 2.3 mesi (riduzione del 46% del rischio di progressione della malattia), il tasso di risposta aumenta dell'83% ed il rischio di fallimento terapeutico si riduce del 41%.

Il profilo di sicurezza della chemioterapia standard fluorouracile+platino non è stato influenzato dall'aggiunta di cetuximab, tranne che per 9 casi di sepsi nel gruppo cetuximab rispetto ad 1 solo caso nel gruppo fluorouracile+platino. La maggiore incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4, incluse reazioni cutanee, rilevati nel gruppo trattato con cetuximab + terapia standard dipendono dal profilo di sicurezza del cetuximab stesso.

Il trattamento del carcinoma della testa e del collo è in continua evoluzione e attualmente esiste un ampio armamentario terapeutico che permette la scelta di diversi tipi di approccio a seconda delle condizioni generali del paziente e della tollerabilità individuale. Sul medesimo numero del *New Engl J Med* è stata pubblicata a tal proposito una revisione relativa ai più recenti progressi nel trattamento del carcinoma della testa e del collo (*Haddad R et al. Recent advances in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359:1143-54*).

(* *In Italia cetuximab (Erbix[®], classe H OSP1) è indicato nel trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (wild-type) in combinazione con chemioterapia e in monoterapia in caso di fallimento della terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e di intolleranza a irinotecan.*

È inoltre indicato, in combinazione alla radioterapia, per il trattamento del carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Merck, azienda produttrice di cetuximab. Gli autori dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenza per la Merck e per altre ditte farmaceutiche.

Parole chiave: cetuximab, carcinoma di testa e collo, RCT.

Riferimento bibliografico

Vermorken JB et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-27.

Prevenzione della nefropatia indotta da mezzi di contrasto in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica: bicarbonato di sodio versus cloruro di sodio

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'esposizione a mezzi di contrasto iodati può indurre nefropatia, il cui tasso di incidenza è stimato tra il 2% nei pazienti a basso rischio e il 50% in quelli ad alto rischio. Tale complicanza è causa comune di insufficienza renale associata a prolungato ricovero ospedaliero, aumento dei costi, condizioni di morbilità e mortalità.

Malattia renale cronica, volume e tipo del mezzo di contrasto e fattori relativi al paziente come diabete, insufficienza cardiaca congestizia, età avanzata, sesso, anemia ed effettiva riduzione del volume circolante sono fattori predisponenti allo sviluppo della complicanza.

Nel corso degli ultimi anni, nonostante il meccanismo fisiopatologico della nefropatia indotta da mezzi di contrasto sia ancora poco chiaro, sono stati proposti alcuni trattamenti preventivi come l'uso di fluidi *plasma-explanding*, antiossidanti (*N*-acetilcisteina e acido ascorbico), diuretici, dopamina, fenoldopam e emofiltrazione. Oltre a queste proposte, è stata suggerita anche la potenziale efficacia preventiva della terapia idratante con bicarbonato di sodio, in virtù del suo potere di alcalinizzare le urine e di attenuare la formazione di radicali liberi, promuovendo un minor stress ossidativo e una minore incidenza di nefropatia indotta da mezzi di contrasto.

Su tali evidenze scientifiche si basa il razionale di questo studio, randomizzato e controllato, condotto su una popolazione con malattia renale cronica da moderata a severa e sottoposta ad angiografia coronarica, per valutare gli effetti del bicarbonato di sodio nella prevenzione della nefropatia indotta da mezzi di contrasto.

In un anno, dal 2 gennaio 2006 al 31 gennaio 2007, in un unico centro, il Kaiser Permanente Medical Center di Los Angeles, California (USA), sono stati selezionati 3891 pazienti ai quali, in laboratorio, è stato applicato un catetere cardiaco per angiografia coronarica. Tramite le informazioni sulle caratteristiche demografiche e lo stato di comorbidità fornite dai pazienti e dai registri medici, solo 392 pazienti hanno presentato i seguenti criteri di eleggibilità dello studio: tasso di filtrazione glomerulare (GFR) ≤ 60 mL/min per $1,73\text{m}^2$, età ≥ 18 anni e almeno una patologia tra diabete mellito, storia di insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, o età superiore a 75 anni.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti che non hanno fornito il consenso, pazienti già esposti ad una precedente infusione di bicarbonato di sodio, pazienti con una cateterizzazione cardiaca praticata in emergenza, con il palloncino intra-aortico *counterpulsation*, in dialisi, esposti ai mezzi di contrasto radiografici negli ultimi due giorni, pazienti allergici ai mezzi di contrasto radiografici, con insufficienza cardiaca congestizia che si è scompensata acutamente, con grave anomalia valvolare, con funzionalità renale limitata ad un unico rene, con storia di trapianto renale o cardiaco e modifiche giornaliere del valore del GFR $\geq 7,5\%$ o modifiche cumulative nei 2 giorni precedenti o per $\geq 15\%$.

L'end point principale dello studio era la riduzione $\geq 25\%$ del valore di GFR, calcolata sulla stima del valore basale di GFR prima della procedura e del valore di GFR più basso valutato nei giorni da 1 a 4 successivi alla procedura.

Gli end point secondari erano la valutazione dell'incremento $\geq 25\%$ dei livelli sierici di creatinina, la necessità per emodialisi nei 30 giorni successivi alla procedura e la mortalità per qualsiasi causa nei 30 giorni successivi alla procedura. Di tutti i pazienti che hanno manifestato nefropatia indotta da mezzi di contrasto sono stati rivalutati i livelli di creatinina sierica dalle 2 alle 8 settimane successive.

Il protocollo dello studio è stato modificato per consentire la valutazione degli eventi clinici manifestatisi in 30 giorni e da 30 giorni fino a 6 mesi dopo l'esposizione al mezzo di contrasto. Tali eventi includevano mortalità per ogni causa, infarto del miocardio, eventi cerebrovascolari e dialisi.

Tra i pazienti eleggibili solo 353 hanno ricevuto in maniera randomizzata e controllata infusione di cloruro di sodio ($n=178$) o di bicarbonato di sodio ($n=175$) in percentuali eguali: 3 mL/kg per 1 ora prima dell'angiografia coronarica, poi 1,5 mL/kg per ora durante la procedura e per 4 ore fino al termine della procedura. Le caratteristiche di base (demografiche, cliniche, emodinamiche e angiografiche) erano bilanciate tra i due gruppi in trattamento. L'età media di tutta la popolazione arruolata era di 71 anni con prevalenza del sesso maschile (65%).

Complessivamente, valutando l'end point primario, la nefropatia si è manifestata nel 13,9% (45/323) della popolazione senza rilevare alcuna differenza tra i due gruppi in trattamento: l'incidenza di nefropatia nel gruppo esposto a cloruro di sodio è stata del 14,6% rispetto al 13,3% con bicarbonato di sodio, con un rischio relativo di 0,94 (95% IC 0,55-1,60; $p=0,82$).

I risultati non hanno evidenziato differenze nemmeno per gli altri valori misurati. I valori basali del GFR e dei livelli sierici di creatinina erano simili tra i due gruppi e si sono mantenuti tali anche durante la valutazione dei loro cambiamenti (calcolati sia in valore assoluto sia in percentuale).

Anche per gli eventi clinici osservati i risultati non hanno mostrato differenze tra i due gruppi. Nello specifico, a 30 giorni dalla procedura, i casi di mortalità per qualsiasi causa sono stati simili tra entrambi i gruppi (1,7% vs 1,7%); a 6 mesi, è stata evidenziata un'incidenza leggermente più alta nel gruppo trattato con cloruro di sodio (3,9% vs 2,3%), una differenza, tuttavia, non significativa. Complessivamente, la percentuale di eventi clinici, manifestatisi nei 30 giorni successivi all'angiografia, non si è discostata da quella dei precedenti studi randomizzati, ma è risultata inferiore rispetto a quella evidenziata negli studi di coorte. La causa di questa differenza potrebbe essere ascrivibile all'esclusione dallo studio dei pazienti con un fattore di rischio molto alto (shock cardiogeno e infarto acuto del miocardio).

I risultati dello studio differiscono da quelli di due studi precedenti. Il primo (*Merten GJ et al. JAMA 2004; 291: 2328-34*) aveva evidenziato una percentuale più bassa nel gruppo trattato con bicarbonato di sodio rispetto al gruppo esposto a cloruro di sodio (1,7% vs 13,6%) in riferimento agli end point secondari (definiti come il 25% di incremento dei livelli sierici di creatinina). Nel secondo studio (*Briguori C et al. Circulation 2007; 115: 1211-17*) era stata osservata una diminuzione dell'incidenza della nefropatia con la terapia combinata, infusione di bicarbonato di sodio + doppia dose orale di N-acetilcisteina. Tuttavia, una forte limitazione per entrambi questi studi era rappresentata dal piccolo campione di popolazione esaminato. Inoltre, lo studio qui riportato differisce dai precedenti anche nel protocollo di somministrazione.

I limiti dello studio rilevati dagli Autori sono relativi al fatto che non è stato possibile valutare l'end point primario nell'11,9% della popolazione a causa della non disponibilità dei dati sulle misurazioni seriali dei livelli di creatinina. Tuttavia, tramite un'analisi di sensibilità, l'inclusione di questi pazienti, che abbiano o meno manifestato una nefropatia, non ha modificato il risultato di base.

In secondo luogo, i medici che hanno provveduto alla cateterizzazione cardiaca erano a conoscenza di ciascun trattamento assegnato al paziente. Tuttavia, la durata della procedura e il volume del mezzo di contrasto che avrebbero probabilmente riflettuto ogni bias nella somministrazione del mezzo di contrasto, erano simili tra i due gruppi. Inoltre, lo studio è stato condotto in un unico centro rendendo difficile generalizzare le evidenze mostrate. Infine, per quanto riguarda il fluido somministrato, tra i due trattamenti era presente una leggera differenza nella quantità di sodio, pur conservando lo stesso volume (154 mEq di sodio per il cloruro di sodio rispetto ai 130 mEq per il bicarbonato di sodio). Tuttavia, tale differenza è stata riscontrata anche nello studio di *Merten et al* di cui sopra.

I risultati dello studio non hanno evidenziato differenze significative, sia in termini di efficacia clinica che di tollerabilità, tra il cloruro di sodio ed il bicarbonato di sodio utilizzate nella prevenzione della nefropatia indotta da mezzi di contrasto durante l'angiografia coronarica in pazienti con grave malattia renale cronica.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal Kaiser Permanente Southern California. Tutti coloro che hanno contribuito allo studio non hanno ricevuto alcun compenso finanziario.

Parole chiave: mezzi di contrasto, bicarbonato di sodio, cloruro di sodio, RCT.

Riferimento bibliografico

Brar SS et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. A randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1038-46.

- Dispositivi medici in evidenza -**Colla biologica nel trattamento chirurgico dello pterigio con un lembo congiuntivale rotazionale o con lembi scorrevoli**

A cura delle Dott.sse Sara De Martin e Maria Cecilia Giron

Lo pterigio è una formazione di tessuto fibrovascolare che nasce dalla congiuntiva interpalpebrale e si sviluppa in direzione della cornea. La terapia chirurgica, indicata qualora intervengano disturbi della vista o gravi complicanze estetiche, si basa sull'utilizzo, dopo rimozione della porzione ipertrofica e vascolarizzata, di lembi di tessuto congiuntivale, al fine di creare una barriera meccanica tra l'origine dello pterigio e la cornea. Recentemente, è stato introdotto l'uso di colle biologiche (colla di fibrina) invece delle tradizionali suture per posizionare e fissare tali lembi congiuntivali. I lembi congiuntivali sono di tre tipi: lembo libero, lembo rotazionale e doppi lembi scorrevoli. L'uso di colle biologiche risulta essere utile per fissare lembi liberi o rotazionali ma non quelli doppi scorrevoli essendo sottoposti a forze tangenziali significative.

Questo studio è il primo a confrontare l'efficacia di impiego di colla biologica nell'approccio chirurgico a lembo rotazionale e in quello a lembi scorrevoli.

Sono stati arruolati 33 pazienti (34 occhi) affetti da pterigio primario, assegnati in modo randomizzato ai gruppi A (lembo rotazionale, 19 occhi) o B (lembi scorrevoli, 15 occhi). Gli interventi sono stati eseguiti dallo stesso chirurgo presso la clinica Assaf Harofeh (Zerifin, Israele). Il follow up è durato 24 settimane. Sono stati considerati criteri di esclusione: patologie oculari, chirurgie pregresse dell'occhio, trauma, glaucoma, ipertensione oculare o ipersensibilità verso componenti della colla di fibrina. È stata utilizzata colla biologica Tisseel (Baxter, Vienna, Austria), disponibile in commercio e approvata dall'FDA. Durante l'intervento, dopo rimozione dello pterigio, sono stati ricavati i lembi congiuntivali da porzioni sane della congiuntiva. Sia i rotazionali che gli scorrevoli sono stati posizionati sull'area della ferita applicando 1-2 gtt di Tisseel. Dopo rimozione dell'eccesso di colla, gli occhi operati sono stati medicati con cloramfenicolo 5% (Synthomycin, Rekah, Israele). La terapia post-operatoria prevedeva desametasone sodio fosfato 0,1% (Dexamycin, Teva, Israele) 4 volte/die, dal primo giorno dopo l'intervento per 2 mesi, e unguento di cloramfenicolo 5%, 2 volte/die per la prima settimana. Le visite di controllo sono state effettuate il primo giorno dopo l'intervento e nelle settimane 1, 2, 4, 12 e 24.

Sono stati assegnati al gruppo A 19 occhi di 18 pazienti (77% uomini e 23% donne, di età media 45.5 ± 12.9 anni), e al gruppo B 15 occhi di 15 pazienti (73% uomini e 27% donne, di età media 43.3 ± 15.4 anni). Il primo giorno dopo l'intervento, nel gruppo A il 100% dei lembi congiuntivali era posizionato correttamente, mentre nel gruppo B solo il 74% dei lembi era ancora in posizione. Dopo una settimana, nel gruppo A il 94.7% dei lembi era ancora collocato correttamente, mentre nel 5.3% dei casi (1 occhio) il lembo si presentava necrotico e privo di vascolarizzazione, dimostrando l'inefficacia dell'intervento. In tutti gli altri casi la superficie oculare era perfettamente riepitelizzata. Nel gruppo B, non erano presenti cambiamenti nella posizione dei lembi rispetto alla settimana precedente. Dopo 24 settimane non sono state rilevate ulteriori variazioni nella posizione dei lembi nei due gruppi e i lembi erano perfettamente integrati col tessuto circostante. Nessun occhio ha presentato recidiva di pterigio.

Questo studio ha confrontato due approcci classici nella chirurgia dello pterigio, utilizzando colla biologica per il fissaggio dei lembi invece di suture tradizionali. La velocità di degradazione del coagulo di fibrina, pur essendo superiore a quella delle suture classiche, permette comunque la creazione di un legame sufficientemente resistente tra sclera e lembo congiuntivale.

In conclusione, questa prima analisi comparativa sull'uso di colla di fibrina per il fissaggio di lembo rotazionale o di lembi scorrevoli nella chirurgia dello pterigio indica che la metodica è promettente, soprattutto nel caso in cui venga fissato un lembo rotazionale. Tuttavia, per ammissione degli stessi autori, un follow up di 6 mesi non è sufficiente per verificare con certezza l'esito positivo della rimozione chirurgica dello pterigio e pertanto sono necessari ulteriori studi con un follow-up temporale maggiore (12 mesi).

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: colla biologica, chirurgia dello pterigio, lembo di tessuto congiuntivale.

Riferimento bibliografico

Benyamini OG et al. Biological glue in pterygium surgery with a rotational flap or sliding flaps. *Cornea* 2008; 27: 911-15.

Dose ottimale di remifentanil in bolo per facilitare il posizionamento della maschera laringeale con una singola dose standard di propofol nell'induzione dell'anestesia nei bambini

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Il successo del posizionamento della maschera laringeale richiede un'adeguata apertura della bocca ed una sufficiente profondità di anestesia per minimizzare i riflessi delle vie aeree superiori e per prevenire gli eventi avversi come tosse, soffocamento e laringospasmo. Il propofol è comunemente usato come agente di induzione per i suoi effetti depressivi sui riflessi delle vie aeree, ma da solo non previene risposte anomale delle stesse vie respiratorie; pertanto, per facilitare il posizionamento della maschera laringeale negli adulti, viene spesso aggiunto un oppioide, potente e a breve durata d'azione, come il remifentanil. Quest'ultimo infatti ha dimostrato, nell'adulto, un profilo farmacocinetico favorevole (rapida insorgenza e scomparsa dell'effetto); tuttavia, la dose ottimale nei bambini non è stata determinata.

Lo studio, condotto in Corea, ha valutato la dose ottimale di remifentanil necessaria per il posizionamento della maschera laringeale in aggiunta di propofol (2,5 mg/kg; ev bolo) e in assenza di un bloccante neuromuscolare, nei bambini. La dose di propofol è stata scelta sulla base di studi precedenti.

Sono stati arruolati 26 bambini (3-10 anni; stato fisico secondo l'*American Society of Anesthesiologists* I o II) che dovevano essere sottoposti ad anestesia generale per chirurgia ambulatoriale. Sono stati esclusi i soggetti con una storia di malattie reattive delle vie aeree e probabili difficoltà respiratorie. Prima dell'induzione dell'anestesia è stato somministrato glicopirrolato (0,004 mg/kg ev); non è stata utilizzata nessuna premedicazione sedativa. Il remifentanil è stato somministrato in 30 s ad un dosaggio iniziale di 0,5 µg/kg; aggiustamenti di dose ($\pm 0,1$ µg/kg) sono stati effettuati nei successivi pazienti in base alla precedente risposta, secondo il metodo *up-and-down* di Dixon (*Dixon WJ, Quantal response to variable experimentation: the up-and-down method. in Mc Arthur JW, Colton T, eds. Statics in Endocrinology. Cambridge: MIT Press, 1967: 251-64*). La risposta al posizionamento della maschera è stata classificata come "movimento" (difficoltà di apertura della bocca, movimenti muscolari volontari, tosse, soffocamento, o laringospasmo) o "non movimento" (assenza delle reazioni sopracitate). È stato quindi somministrato il propofol. Dopo 90 s dalla somministrazione di remifentanil, è stata posizionata la maschera laringeale: è stata utilizzata una taglia 2 o 2,5 rispettivamente per pazienti con peso corporeo di 10-20 kg o 20-30 kg. Di tutti i pazienti sono stati registrati la pressione arteriosa media, la frequenza cardiaca, e la saturazione di ossigeno. L'incidenza e la gravità del dolore da iniezione di propofol sono state valutate con la scala di

Cameron (Cameron E et al. *Anaesthesia* 1992; 47: 604-6): 0=nessun dolore; 1=dolore lieve; 2=moderato; 3=severo.

L'incidenza complessiva di dolore in seguito ad iniezione di propofol è stata del 46% (8 pazienti hanno avuto dolore di grado 1 e 4 di grado 2); questo risultato può essere attribuito al remifentanil stesso.

L'ED₅₀ di remifentanil è stata 0,56 (±0,07) µg/kg. In seguito all'analisi probit, l'ED₅₀ e l'ED₉₅ del ramifentanil sono risultate rispettivamente 0,52 µg/kg (95% CI 0,42-0,62 µg/kg) e 0,71 µg/kg (95% CI 0,61-1,40 µg/kg). La pressione arteriosa media e la frequenza cardiaca prima del posizionamento della maschera laringeale sono risultate più basse rispetto al basale e sono ritornate ai valori iniziali subito dopo. Nessun paziente ha manifestato ipotensione o bradicardia clinicamente significative in seguito alla somministrazione di remifentanil; per prevenire la bradicardia è stato somministrato il glicopirrolato.

Gli autori affermano che nonostante la dose di propofol somministrata ad ogni paziente sia stata la stessa non è possibile essere sicuri dell'equipotenza delle dosi.

La dose ottimale di remifentanil per il posizionamento della maschera laringeale nei bambini è di 0,71 µg/kg (ED₉₅) in aggiunta ad un bolo di propofol di 2,5 mg/kg e senza un bloccante neuromuscolare. Questo dato è però limitato a questa specifica singola dose di anestetico e ad un uso come bolo rapido e non in lenta infusione, condizioni che dovranno essere valutate in ulteriori studi.

Parole chiave remifentanil, propofol, maschera laringeale.

Riferimento bibliografico

Kwak HJ et al. The optimum bolus dose of remifentanil to facilitate laryngeal mask airway insertion with a single standard dose of propofol at induction in children. *Anaesthesia* 2008; 63: 954-8.

Impatto della lunghezza della lesione e della dimensione del vaso sugli outcome dopo impianto di stent medicati con sirolimus per ristenosi *in-stent*

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Il problema della superiorità degli stent medicati rispetto agli stent metallici (BMS) nel rischio di ristenosi è ampiamente discusso

Lo studio ha come obiettivo valutare l'impatto della lunghezza della lesione e della dimensione del vaso sugli outcome in pazienti con lesioni coronariche morfologicamente varie, trattati con stent medicati con sirolimus (SES) per ristenosi *in-stent* (ISR) di BMS.

In un ospedale giapponese, tra dicembre 2002 e gennaio 2006, sono stati arruolati di seguito 250 pazienti (69,7 anni, 197 maschi), trattati con SES per ISR da BMS, di cui nessuno sottoposto precedentemente a brachiterapia intracoronarica. A tutti i pazienti è stato richiesto di sottoporsi ad angiografia 8 mesi dopo la procedura o prima, se clinicamente indicata. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: il gruppo ristenosi ricorrente e il gruppo no-ristenosi, confrontati in funzione delle caratteristiche dei pazienti e delle lesioni.

Per tutte le ISR è stata effettuata una predilatazione; sono stati utilizzati Cypher SES (Cordis Corp, Johnson & Johnson, Miami Lakes), disponibili in diverse lunghezze (13, 18, 23, 28 e 33 mm) e diametri (2,5, 3, 3,5 mm). Se necessario, è stata effettuata una post-dilatazione. Tutti i pazienti sono stati trattati con aspirina 100 mg/die, mantenuta per tutta la vita, e ticlopidina 200 mg/die, raccomandata per almeno 3 mesi. Un'ecografia intravascolare è stata effettuata al momento della

rivascolarizzazione della lesione target (TLR) in pazienti con ristenosi ricorrente, dopo somministrazione di 100-200 µg di nitroglicerina intracoronarica.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad angiografia all'ingresso, prima e dopo l'intervento e 8 mesi dopo una procedura riuscita o prima se clinicamente indicato; le angiografie sono state analizzate secondo una sequenza random da due osservatori non a conoscenza delle caratteristiche cliniche dei pazienti. Sono stati misurati il diametro di riferimento, il diametro minimo, il diametro percentuale di stenosi e la lunghezza della lesione. La lunghezza totale dello stent è stata calcolata come somma della lunghezza dei SES impiantati nella lesione.

Dei 250 pazienti arruolati con 275 lesioni, 15 erano dializzati e tutte le lesioni erano ristenosi *in-stent* di BMS; 125 lesioni (45,5%) erano di tipo focale (≤ 10 mm in lunghezza), 88 (32%) diffuso (>10 mm in lunghezza), 25 (9,1%) proliferativo (>10 mm in lunghezza e estesa al di fuori dello stent) e 37 occlusivo; la lunghezza media della lesione era di 23,8 mm.

L'angiografia di follow-up è stata effettuata su 239 pazienti con 258 lesioni (93,8%) in media 237 giorni dopo l'intervento. Quattro pazienti sono morti, di cui uno per motivi cardiaci, 11 sono stati persi per il follow-up e i rimanenti hanno rifiutato di sottoporsi all'angiografia.

La ristenosi ricorrente è stata documentata mediante angiografia in 43 lesioni (16,7%). La TLR è stata effettuata per 28 lesioni. La ristenosi ricorrente si è sviluppata nel 30,4% dei pazienti con piccoli vasi (diametro $<2,5$ mm, 92 lesioni), nel 21,7% di quelli con lesione lunga (lunghezza >30 mm, 92 lesioni, comprese quelle occlusive).

Trentuno lesioni (72,1%) erano di tipo focale, confinate entro lo stent (17 lesioni, 39,5%) o localizzate al suo margine (14 lesioni, 32,6%); 6 lesioni (14%) erano di tipo diffuso o proliferativo e 6 (14%) occlusivo. La sovrapposizione di SES è stato associato ad un aumento significativo della ristenosi *in-stent* rispetto al singolo SES (22,3% vs 12,3%, $p=0,01$).

L'analisi multivariata ha confermato che lesioni di ristenosi *in-stent* precedenti (OR 1,94, 95% CI 0,94–4,06, $p=0,05$), diametro di riferimento $<2,5$ mm (OR 2,41, 95% CI 1,05–5,41, $p=0,03$), ristenosi diffusa (OR 4,48, 95% CI 2,12–9,94, $p=0,0001$) e dialisi (OR 4,72, 95% CI 1,42–15,7, $p=0,01$) predicono indipendentemente il rischio di ristenosi ricorrente.

In conclusione, l'incidenza di ristenosi è più elevata nei vasi piccoli con lesioni lunghe. I vasi piccoli, la ristenosi diffusa e la dialisi rappresentano fattori in grado di predire il rischio di ristenosi ricorrente in pazienti trattati con SES per ISR.

Parole chiave: stent con sirolimus, ristenosi, fattori di rischio.

Riferimento bibliografico

Habara S et al. The impact of lesion length and vessel size on outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Heart* 2008, 94:1162-65.

Qualità della vita con defibrillatore o amiodarone nell'insufficienza cardiaca: lo studio SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'impiego di un defibrillatore-cardioverter impiantabile (ICD) allunga notevolmente la sopravvivenza dei pazienti a rischio di morte improvvisa da cardiopatie di grado severo. Tuttavia sono sorte perplessità circa l'effetto dell'ICD sulla qualità della vita. Due trial sulla prevenzione secondaria e uno su quella primaria (*Schron EB et al. Circulation* 2002; 105: 589-94. *Irvine J et al. Am Heart J* 2002; 144: 282-9. *Bigger JT Jr. N Engl J Med* 1997; 337: 1569-75) non hanno dimostrato evidenze di un peggioramento della qualità della vita in associazione ad ICD; tuttavia, tali studi presentavano dei limiti metodologici e follow-up relativamente brevi.

Nell'ambito dello studio SCD-HeFT, sono stati esaminati gli effetti della prevenzione primaria con ICD sulla qualità della vita, confrontando nel contempo gli effetti dell'amiodarone vs placebo sullo stesso outcome.

Nel periodo 16 settembre 1997-18 luglio 2001, sono stati inclusi 2521 pazienti >18 anni di età, con insufficienza cardiaca congestizia cronica stabile di classe II o III, secondo la classificazione New York Heart Association e una frazione di eiezione ventricolare $\leq 35\%$. Nel 52% dei casi la causa dell'insufficienza cardiaca era di natura ischemica. Il 90% dei pazienti è stato arruolato negli Stati Uniti mentre gli altri in Canada e Nuova Zelanda.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere la terapia medica standard + amiodarone, placebo o ICD. Dopo un periodo mediano di follow-up di 45,5 mesi (range 24-72), rispetto alla terapia medica, è stata osservata una riduzione del 23% della mortalità con ICD, mentre l'amiodarone non era associato a effetti statisticamente significativi sulla mortalità.

La qualità della vita è stata misurata grazie ad interviste strutturate al basale e a 3, 12 e 30 mesi e poi alla fine del follow-up. Gli outcome primari erano il Duke Activity Status Index (DASI, che misura la performance fisica cardio-specifica) e il Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form (SF-36) Mental Health Inventory 5 (MHI-5) (che misura il benessere psicologico). Sono stati esaminati anche altri outcome relativi alla qualità della vita.

Su 2521 pazienti randomizzati, 2479 (98%) hanno completato i questionari sulla qualità della vita al baseline. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti erano ben bilanciate tra i gruppi. Ad ogni intervallo di follow-up, i questionari sono stati raccolti dal 93-95% dei pazienti. Complessivamente, su un totale di 9171 contatti attesi con i pazienti, sono stati raccolti 8747 questionari sulla qualità della vita (95%). Soltanto l'1,2% dei pazienti non ha completato la compilazione del questionario e soltanto l'1,4% delle schede è stato giudicato incompleto.

In un confronto non aggiustato, tra il gruppo ICD e il placebo non sono state osservate differenze statisticamente significative nella funzionalità cardiaca basale ($p=0,76$) e a 3, 12 e 30 mesi ($p>0,1$). La funzionalità cardiaca non differiva neanche nel confronto tra amiodarone e placebo.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative nel benessere psicologico basale tra ICD e placebo. Tuttavia, rispetto al placebo, il gruppo ICD è stato associato ad un miglioramento del benessere psicologico a 3 ($p=0,01$) e a 12 mesi ($p=0,003$) ma non a 30 mesi ($p=0,79$).

Sulla base del MHI-5, durante il follow-up, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra amiodarone e placebo.

Utilizzando altre scale di misurazione, il gruppo ICD mostrava valori statisticamente migliori a 3 e a 12 mesi, ma non sono state riscontrate differenze statisticamente significative a 30 mesi. Rispetto al placebo, il gruppo trattato con amiodarone era associato a valori statisticamente superiori in tutte le misurazioni.

Nel gruppo ICD, 49 pazienti hanno ricevuto uno shock entro 1 mese prima della valutazione della qualità della vita. Rispetto ai pazienti con ICD che non hanno ricevuto uno shock, la qualità della vita dei pazienti nel mese dopo uno shock era caratterizzata da una riduzione significativa della salute, della funzionalità fisica, emozionale e sociale (tutti confronti non aggiustati).

Sono stati confrontati, quindi, i pazienti con ICD che hanno ricevuto uno shock entro 1 mese prima della valutazione con quelli senza shock.

I cambiamenti nei punteggi in base alla scala SF-36 nei pazienti con shock da ICD sono stati calcolati come il valore ottenuto dopo lo shock meno il valore più recente prima dello shock. Nei gruppi di confronto, i cambiamenti del punteggio erano rappresentati dai valori della qualità della vita a 3 mesi meno i valori basali. Sono stati osservati risultati simili utilizzando altri momenti del follow-up (cioè 12 e 30 mesi) per calcolare i cambiamenti dei punteggi nel gruppo senza shock. Un cambiamento positivo era indice di miglioramento della funzionalità.

Nei 66 pazienti con uno shock entro 2 mesi prima della valutazione della qualità della vita, il pattern era lo stesso ma con differenze minori. Confrontando la qualità della vita di 100 pazienti con uno

shock da ICD in qualsiasi momento durante il primo anno di studio con i 638 pazienti senza shock, non sono state osservate differenze statisticamente significative.

In questo trial, in pazienti con insufficienza cardiaca stabile, ma moderatamente sintomatica, l'ICD aumentava la sopravvivenza senza ridurre in modo evidente la qualità della vita fino a 30 mesi.

Anche se le possibili complicanze fisiche e psicologiche rappresentavano una preoccupazione relativa all'ICD, in questo trial non sono state riscontrate evidenze statisticamente o clinicamente significative in tal senso. Anche nel confronto tra amiodarone e placebo, non sono stati rilevati effetti sulle misurazioni della qualità della vita.

In un altro studio, il Coronary Artery Bypass Graft (CABG)-Patch trial (Namerow PB et al. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1305-13) in prevenzione primaria, che ha riportato gli outcome sulla qualità della vita a seguito di ICD, è stato osservato che a 6 mesi il gruppo ICD era associato a livelli statisticamente inferiori di benessere psicologico rispetto al controllo. Inoltre i pazienti con almeno 1 shock da ICD avevano una ridotta qualità della vita in diverse misurazioni. Tuttavia lo studio CABG-Patch differisce dallo SCD-HeFT per la tecnologia di ICD utilizzata, metodo di impianto e popolazione target.

In un altro ampio studio in prevenzione secondaria, il trial AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators, Schron EB et al. *Circulation* 2002; 105: 589-94. *The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83), è stato evidenziato che il gruppo ICD e quello con terapia antiaritmica erano associati a cambiamenti simili nel punteggio relativo alla componente fisica e psicologica del questionario SF-36. L'insorgenza di shock era associata a riduzione del benessere complessivo. Le differenze tra gli studi AVID e SCD-HeFT consistono nella popolazione in studio e nella quantità dei dati raccolti.

Nello studio CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study, Irvine J et al. *Am Heart J* 2002; 144: 282-9), in prevenzione secondaria, è stata osservata un'associazione tra ICD e miglioramento del benessere fisico e psicologico, rispetto all'amiodarone. Anche in questo studio è stato riscontrato che ≥ 5 shock riducevano la possibilità di miglioramento della qualità della vita rispetto a chi ne riceveva un numero inferiore (< 5). Tutti gli studi che hanno valutato gli effetti di ICD sulla qualità della vita presentano un limite e cioè l'impossibilità di mascherare la terapia. Infatti i pazienti possono vivere l'impianto dell'ICD come una sicurezza o come una fonte di fastidio fisico e psicologico.

Pertanto bisogna porre cautela nell'interpretazione delle differenze tra le misurazioni nei gruppi in studio. Poiché la qualità della vita rappresentava l'outcome secondario, lo studio in realtà non è stato disegnato per valutare la non inferiorità di ICD nei confronti di questo outcome. La valutazione degli effetti degli shock da ICD sulla qualità della vita è limitata dalla mancanza di dati associati all'insorgenza di shock e dal numero relativamente piccolo di pazienti con una valutazione della qualità della vita subito dopo un episodio di shock. Non era disponibile un numero di pazienti con più episodi di shock nell'arco di 24 ore sufficiente da poter determinarne gli effetti sulla successiva qualità della vita.

I risultati dello studio suggeriscono che, in pazienti con insufficienza cardiaca stabile moderatamente sintomatica, durante i primi 30 mesi di follow-up, la terapia con ICD non è stata associata ad effetti avversi sulla qualità della vita.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da National Heart, Lung, and Blood Institute e da Medtronic, Wyeth-Ayerst Laboratories, and Knoll Pharmaceuticals. Gli autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da diverse aziende.

Parole chiave: defibrillatore, qualità della vita, RCT.

Riferimento bibliografico

Mark DB et al. Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 999-1008.

**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 Sara De Martin (Università di Padova) 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 Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) 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.

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.