

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Metilprednisolone come terapia aggiuntiva all'interferone- β 1a nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente: uno studio randomizzato contro placebo

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/130731> 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 37 del 01.06.2009

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

- I risultati dello studio ALLHAT revisionati in base ad analisi successive, ad altri trial clinici e a successive metanalisi
- Aspirina nella prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con arteriopatia periferica: una metanalisi di RCT
- Bilancio tra gravi eventi cardiovascolari e gastrointestinali tra gli utilizzatori di antinfiammatori selettivi e non selettivi
- Uso di alteplasi in una popolazione pediatrica con stroke ischemico arterioso: uno studio multicentrico di coorte
- Sincope e sue conseguenze in pazienti affetti da demenza in trattamento con inibitori delle colinesterasi
- Alterazioni metaboliche associate agli antipsicotici di seconda generazione in pazienti con malattia di Alzheimer: lo studio CATIE-AD (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease*)
- Uso cronico di farmaci antidepressivi per disturbi depressivi e rischio di diabete mellito
- Tamsulosina e rischio di eventi avversi oftalmici gravi in pazienti anziani sottoposti ad intervento di cataratta
- Metilprednisolone come terapia aggiuntiva all'interferone- β 1a nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente: uno studio randomizzato contro placebo

Dispositivi medici in evidenza

- Protesi di politetrafluoroetilene espanso eparinato a confronto con protesi venose nel bypass femoro-popliteo e femoro-cruale: risultati a 1 e 2 anni
- Bilancio tra adozione e disponibilità dei dispositivi medici in Europa
- Stent medicati con paclitaxel versus stent metallici in pazienti con infarto miocardico acuto: lo studio HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

I risultati dello studio ALLHAT revisionati in base ad analisi successive, ad altri trial clinici e a successive metanalisi

A cura del Dott. Francesco Salvo

Lo studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) ha valutato l'insorgenza di patologie cardiovascolari (PCV) in 42418 pazienti ipertesi ed ad alto rischio cardiovascolare, comparando l'efficacia di 4 classi di farmaci antipertensivi utilizzati nel trattamento iniziale dell'ipertensione (*ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002;288:2981-2997*). Alcuni risultati di questo studio erano del tutto inaspettati ed hanno generato un acceso dibattito scientifico (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Hypertension 2003;42:239-246; Davis BR et al. Ann Intern Med 2004;141:39-46*).

Lo studio ALLHAT è un trial multicentrico randomizzato in doppio cieco disegnato per determinare se l'incidenza di eventi coronarici maggiori (CHD) (end point primari: infarto del miocardio non fatale e morte per CHD) si riduceva nei pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare (di età ≥ 55 anni con almeno un fattore di rischio aggiuntivo per patologie CV [es ipertrofia ventricolare sinistra, diabete mellito (DM), fumo, livelli di colesterolo HDL < 35 mg/dL o < 0.91 mmol/L, storia positiva e documentata di malattia aterosclerotica]) in cui veniva iniziata per la prima volta la terapia antipertensiva con calcio antagonisti (CA, amlodipina), ACE-Inibitori (ACE-I, lisinopril) ed alfa-bloccanti (doxazosina) rispetto al trattamento con diuretici (clortalidone).

Complessivamente, lo studio non ha mostrato nessuna superiorità dei tre antiipertensivi rispetto al clortalidone. Di contro il clortalidone si è dimostrato superiore a:

- doxazosina: PCV combinate (PCVC), in particolare stroke e scompenso cardiaco (SC);
- lisinopril: PCVC, inclusi stroke (solo negli afroamericani), SC, angina, rivascolarizzazione coronarica.
- amlodipina: SC, sia in generale (riduzione del 28%) che per le ospedalizzazioni o la mortalità per SC (riduzione del 26%).

Amlodipina e lisinopril non mostravano nessuna superiorità al clortalidone nella prevenzione dell'insufficienza renale all'ultimo stadio (IRUS), sia complessivamente che dopo stratificazione per DM o per tasso di filtrazione glomerulare all'inclusione nel trial (*Rahman M et al. Arch Intern Med 2005;165:936-46; Wright JT Jr et al. Arch Intern Med 2008;168:207-17*).

ALLHAT è ad oggi lo studio più esaustivo per quel che riguarda l'uso di antipertensivi in pazienti adulti con DM (n=13101) o con alterata glicemia a digiuno (n=1399). Lo studio non ha mostrato nessuna superiorità per alfa-bloccanti, CA ed ACE-I in confronto al diuretico in nessuno dei differenti livelli glicemici analizzati.

Sia nei pazienti con che in quelli senza DM lo SC è stato significativamente meno frequente nei pazienti trattati con diuretico rispetto a tutti gli altri farmaci (range di p values: $< 0.001-0.01$). Inoltre, rispetto al diuretico, CA ed ACE-I hanno fallito nel dimostrare una superiorità nella prevenzione di PCV ed IRUS nei pazienti con DM.

Lo studio ALLHAT è stato il primo grande studio che ha effettuato una comparazione diretta delle differenti classi di antipertensivi nella popolazione afroamericana (n=15.094) e nei pazienti con più di 65 anni (n=24.330). In entrambi i sottogruppi non si è rilevata alcuna superiorità di alfa-bloccanti, CA e ACE-I rispetto al diuretico per gli outcome primari e per i principali outcome secondari. Di contro, rispetto agli ACE-I la terapia con diuretici è sembrata superiore nel ridurre la pressione arteriosa (PA) (4 mm Hg di differenza a 4 anni), incidenza di stroke e PCVC nella popolazione afroamericana. Inoltre, in tale popolazione i CA sono stati più efficaci degli ACE-I nel ridurre la PA e nel prevenire lo stroke.

L'obiettivo di ridurre la PA al di sotto dei 140/90 mm Hg è stato raggiunto in tutti e 4 i gruppi. Il protocollo prevedeva un'intensificazione della terapia se la PA non era ben controllata. Tra i gruppi si sono comunque riscontrate differenze. In particolare, rispetto al clortalidone, la PA era più alta nel gruppo doxazosina (2-3 mm Hg; $p < 0.001$ in tutte le visite annuali), lisinopril (2 mm Hg, $p < 0.001$; 4 mm Hg negli afroamericani, $p < 0.001$) ed amlodipina (< 1 mm Hg; $p < 0.01-0.03$). In base alle più recenti evidenze in cui tutti gli outcome, ad eccezione dello SC, sono stati correlati alla riduzione della PA (Turnbull F et al. *Lancet* 2003; 362:1527-35), si può affermare che le differenze pressorie riscontrate, possono spiegare solo alcuni, ma non tutti i benefici clinici osservati nei pazienti trattati con clortalidone.

Uno dei punti più critici dell'ALLHAT era la scarsa utilizzazione del clortalidone in pratica clinica. Una metanalisi dei trial clinici che utilizzavano tutti gli altri diuretici, ha mostrato una sostanziale comparabilità sugli outcome cardiovascolari (Psaty BM et al. *JAMA* 2004; 292:43-4). Alle dosi utilizzate nello studio ALLHAT (20 mg/die) è plausibile estendere i risultati del clortalidone anche agli altri diuretici della sua stessa classe.

Anche i risultati sullo SC hanno creato ampie discussioni scientifiche (Davis BR. *Ann Intern Med* 2004; 141: 39-46), in particolare per quel che riguarda la validità esterna dei risultati, vista la superiorità del clortalidone rispetto a tutti e tre gli altri farmaci. Dopo una rigorosa rivalutazione dei dati, eseguita da revisori indipendenti che valutavano in cieco gli outcome secondo diversi algoritmi clinici (SHEP/ALLHAT e Framingham), lo studio di validazione dei risultati sullo SC ha confermato i risultati dello studio originale (Einhorn PT et al. *Am Heart J* 2007; 153:42-53). Usando questi differenti criteri diagnostici, è risultato che, rispetto al clortalidone, il rischio relativo variava da: 1.41 a 1.46 per l'amlodipina, 1.12-1.21 per il lisinopril, 1.71-1.80 per la doxazosina. Dunque, i diuretici tiazidici sembrano essere associati ad una migliore protezione contro la nuova insorgenza di SC rispetto agli altri farmaci utilizzati nello studio in pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare. Nonostante ciò, in pazienti con SC già manifesto, il trattamento dovrebbe seguire le linee guida più appropriate (Hunt SA et al. *Circulation* 2005; 112:e154-e235; *Heart Failure Society of America. J Card Fail* 2006;12:10-38).

Altro punto importante è la proprietà dei diuretici tiazidici di aumentare i livelli di glucosio a digiuno. Nei pazienti senza DM inclusi nello studio ALLHAT, i livelli di glucosio aumentavano nel gruppo clortalidone fino a 104 mg/dL a 4 anni. Tale aumento era intermedio per l'amlodipina (102 mg/dL a 4 anni) e ancora minore per il lisinopril (100 mg/dL a 4 anni) e la doxazosina (99 mg/dL a 4 anni). La percentuale di pazienti che ha manifestato un aumento del glucosio a digiuno a 4 anni era del 11,6% nel gruppo clortalidone, 9,8% nel gruppo amlodipina ($p=0,1$) e 7,8% nel gruppo lisinopril ($p < 0,001$). Nel gruppo doxazosina era dell'8,8%, ma il dato era disponibile per meno del 10% dei pazienti a 4 anni. Assumendo che i CA abbiano un effetto metabolico neutro, la comparazione di clortalidone ed amlodipina a 4 anni mostra come solo il 17% dei nuovi casi di DM nei pazienti trattati con diuretico sia dovuto effettivamente all'azione del farmaco (Cutler JA. *Hypertension*. 2006; 48: 198-200).

Un'analisi di regressione dei dati ALLHAT ha mostrato che, mentre il rischio di avere un evento CHD in pazienti con nuova diagnosi di DM a 2 anni era aumentato del 64%, un incremento di 10 mg/dL di glucosio durante questi primi due anni non si associava a un rischio significativo di PCV (Barzilay JI et al. *Arch Intern Med* 2006;166:2191-201). Inoltre, l'aumento delle PCVC in soggetti sia con DM che con un aumento dei livelli di glucosio di 10 mg/dL era il più basso nel gruppo clortalidone ed il più alto nel gruppo lisinopril, e comparabile al gruppo CA. Tali dati sono confermati da uno studio dopo un follow-up di 16 anni che, nonostante abbia dimostrato l'incremento di 3 volte del rischio PCV in pazienti ipertesi con nuova diagnosi di DM, non ha mostrato correlazioni tra l'uso di diuretici e l'insorgenza di eventi PCV (Verdecchia P et al. *Hypertension* 2004; 43:963-9). Dunque, l'incremento del glucosio causato dai diuretici non sembra essere un fattore prognostico negativo.

Nello studio ALLHAT, circa il 55% dei pazienti era affetto da sindrome metabolica (MetS). L'uso di farmaci con profilo metabolico meno favorevole (come beta-bloccanti o diuretici) è stato successivamente sconsigliato (Giles TD, Sander GE. *J Clin Hypertens* 2005; 7:669-78). Una sottoanalisi nei pazienti con MetS ha mostrato come i pazienti trattati con gli alfa-bloccanti erano associati a livelli più bassi di glucosio e di colesterolo rispetto ai pazienti trattati con diuretici (10 mg/L e 9 mg/L, rispettivamente) od ACE-I (6mg/L e 2 mg/L). I livelli di HDL erano di 0,9 mg/L più alti nei pazienti con alfa-bloccanti che in quelli con diuretici. Nonostante queste differenze, non si è riscontrata nessuna differenza clinicamente rilevante sugli outcome PCV o renali. Nella popolazione afroamericana con MetS, la protezione verso stroke, SC, PCVC ed ERSD era inferiore nei pazienti trattati con alfa bloccanti e ACE-I rispetto a quelli con diuretici.

Due studi clinici, con disegno simile a quello dello studio ALLHAT, supportano i suoi risultati (Black HR et al. *JAMA* 2003; 289: 2073-82; Brown MJ et al. *Lancet* 2000; 356: 366-72). Altri due sembrano contraddirlo (Dahlöf B et al. *Lancet* 2005; 366: 895-906; Jamerson K. *N Eng J Med* 2008; 359: 2417-28).

La più ampia metanalisi al riguardo, che raggruppa 29 studi, tra i quali lo stesso ALLHAT, conclude che il trattamento basato sulle più importanti classi di antipertensivi riduce l'incidenza di eventi PCV maggiori, con l'effetto principale legato alla riduzione della PA (Turnbull F et al. *Lancet* 2003; 362:1527-35). Ciò nonostante, i CA sono risultati meno efficaci nel prevenire lo SC rispetto ad ACE-I o diuretici o beta-bloccanti (BB): il rischio relativo raggruppato di CA verso diuretici/BB è risultato di 1.33 (95%CI 1.21-1.47). Di contro, i dati sullo stroke erano suggestivi, ma non significativi, di un effetto favorevole dei CA: rischio relativo 0.93 (95%CI 0.86-1.00), analisi effettuata su solo 9 trial con risultati praticamente identici allo studio ALLHAT. Inoltre, dalla comparazione diuretici/BB verso ACE-I, il trend era meno chiaro, anche se favoriva i primi rispetto ai secondi. Questo risultato può essere spiegato dalla riduzione della PA maggiore di 2 mmHg nel gruppo diuretici/BB ed è in particolare correlato con la riduzione di stroke il cui rischio relativo nei pazienti trattati con ACE-I è di 1.09 (95%CI 1.00-1.18) rispetto all'associazione diuretici/BB. Anche i dati sullo SC e sul rischio di PCV in pazienti con DM, sono risultati simili allo studio ALLHAT.

In conclusione, sia l'analisi più accurata dei risultati dello studio, che i dati provenienti da recenti metanalisi confermano i risultati dello studio ALLHAT che dimostra come nessun farmaco tra CA, ACE-I e alfa bloccanti supera i benefici dei diuretici tiazidici (su outcome cardiovascolari e renali) nel trattamento iniziale dell'ipertensione in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

I dubbi iniziali sui risultati di questo studio sono stati fugati sia da successive sub-analisi dello studio ALLHAT che da altri studi clinici. Dunque, i diuretici tiazidici restano i farmaci di scelta per iniziare un trattamento nella maggior parte dei pazienti affetti da ipertensione. Inoltre, è in corso un follow-up passivo dei pazienti inclusi nello studio ALLHAT che, utilizzando dati amministrativi indicativi di morbilità e mortalità, potrebbe fornire ulteriori evidenze cliniche.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: eventi cardiovascolari, diuretici tiazidici, studio ALLHAT.

Riferimento bibliografico

Wright JT et al. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2009; 169: 832-42.

Aspirina nella prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con arteriopatia periferica: una metanalisi di RCT

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'aspirina è efficace nella prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con coronaropatia sintomatica e malattia cerebrovascolare, ma non è ancora stato chiarito il suo effetto sui pazienti con arteriopatia periferica (PAD).

La più ampia ricerca finora effettuata, la metanalisi Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC), che ha coinvolto 135.000 pazienti ad alto rischio provenienti da 287 trial, ha dimostrato una riduzione di infarto del miocardio (IM), stroke e decesso con la terapia antiaggregante in tutti i pazienti con malattia cardiovascolare sintomatica (*BMJ 1994; 308:81-106; BMJ 2002;324:71-86*). Nel sottogruppo di 42 trial relativi alla PAD, che comprendeva 9214 pazienti nei quali diversi antiaggreganti piastrinici sono stati confrontati rispetto a placebo, la terapia antiaggregante è stata associata ad una riduzione significativa del 23% degli eventi cardiovascolari. Tuttavia, quasi 2/3 dei trial sulla PAD hanno valutato antiaggreganti diversi dall'aspirina.

Nonostante la scarsità di dati a supporto della terapia con aspirina in pazienti con PAD, le principali linee guida internazionali e statunitensi citano la metanalisi ATC a supporto della prescrizione di aspirina come terapia di prima scelta nei pazienti con PAD. La FDA, peraltro, ha concluso che non ci sono sufficienti evidenze a favore dell'indicazione di aspirina nel trattamento della PAD e il Transatlantic InterSociety Consensus (TASC) II ha attribuito all'aspirina il livello C di raccomandazione per i pazienti con PAD isolata (senza evidenze cliniche di malattia coronarica o cerebrovascolare).

Per stabilire il beneficio dell'aspirina nel trattamento della PAD, questa metanalisi ha valutato le evidenze provenienti da RCT prospettici sull'aspirina in monoterapia o in associazione ad altri antiaggreganti. È stata testata l'ipotesi nulla, cioè che l'aspirina non fosse differente dal placebo o dal controllo nel ridurre il rischio di un end point primario combinato di IM non fatale, stroke non fatale e morte per cause cardiovascolari.

I criteri di inclusione erano i seguenti: RCT sia in aperto che in cieco; randomizzazione dei pazienti con PAD ad aspirina o placebo o controllo; disponibilità di dati su mortalità per tutte le cause, da cause cardiovascolari, IM, stroke ed eventi emorragici maggiori.

L'outcome primario era la riduzione del rischio relativo (RR) da parte della terapia con aspirina sull'end point composito di IM non fatale, stroke non fatale e mortalità cardiovascolare in una popolazione trattata con aspirina (con o senza dipiridamolo).

Gli outcome secondari erano la mortalità per tutte le cause ed i singoli componenti dell'end point primario. L'outcome primario di sicurezza era l'insorgenza di eventi emorragici maggiori.

Sono stati selezionati 18 RCT che hanno coinvolto 5269 pazienti: 7 RCT hanno confrontato l'aspirina in monoterapia vs placebo o un controllo, 7 RCT hanno valutato l'associazione aspirina+dipiridamolo vs placebo o un controllo e 4 RCT prevedevano più bracci di trattamento (aspirina in monoterapia, aspirina+dipiridamolo e placebo).

Dei 5269 soggetti, 2823 sono stati randomizzati ad aspirina (di cui 1516 in monoterapia) vs 2446 a placebo o al controllo. La durata del follow-up variava da 10 giorni a 6,7 anni.

Le dosi di aspirina variavano da 100 mg/die a 1500 mg/die per la monoterapia e da 25 mg a 325 mg 3 volte/die per l'associazione con dipiridamolo (75 mg/3 volte/die). La popolazione con PAD includeva anche i pazienti con claudicatio, quelli da sottoporre ad intervento percutaneo o bypass ed i pazienti asintomatici con indice caviglia-braccio $\leq 0,99$.

Per quanto riguarda l'effetto di aspirina vs placebo o controllo sull'end point primario, sono stati registrati 251 (8,9%) eventi cardiovascolari nei 2823 pazienti trattati con aspirina rispetto ai 269

(11,0%) eventi registrati nei 2446 controlli. Il RR aggregato ha evidenziato una riduzione del 12% del tasso di eventi cardiovascolari, non statisticamente significativa (RR 0,88; IC 95% 0,76-1,04).

I risultati per le terapia di associazione sui singoli componenti dell'end point primario ha messo in evidenza un rischio di stroke non fatale significativamente più basso nel gruppo trattato con aspirina rispetto al placebo (52 eventi su 2823 pazienti [1,8%]) od al controllo (76 eventi su 2446 pazienti [3,1%]; RR 0,66; IC 95% 0,47-0,94).

Non sono state riscontrate differenze significative per gli altri end point secondari.

Il rischio di emorragia non è risultato significativamente aumentato (51 eventi su 2823 pazienti [1,8%] vs 44 eventi su 2446 pazienti [1,8%]; RR 0,99; IC 95% 0,66-1,50). Nella maggior parte degli studi, comunque, gli eventi emorragici non erano stati formalmente valutati o riportati, limitando quindi la possibilità di stabilire un'associazione con l'aspirina.

Per quanto concerne gli effetti dell'aspirina in monoterapia sull'end point primario, sono stati registrati 125 eventi cardiovascolari su 1516 pazienti (8,2%) rispetto ai 144 su 1503 pazienti (9,6%) randomizzati a placebo o controllo (RR 0,75; IC 95% 0,48-1,18). La monoterapia con aspirina è stata associata ad una significativa riduzione del rischio di stroke non fatale (32 eventi su 1516 pazienti [2,1%] vs 51 eventi su 1503 pazienti [3,4%]; RR 0,64; IC 95% 0,42-0,99), mentre non ci sono state differenze significative in riferimento agli altri outcome secondari.

Per quanto riguarda la variabilità della dose, 2 trial con aspirina in monoterapia vs placebo hanno impiegato dosi basse (100 mg/die), riportando 112 eventi cardiovascolari su 823 trattati con aspirina rispetto a 127 su 819 pazienti assegnati a placebo (13,6% vs 15,5%; RR 0,64; IC 95% 0,25-1,68). Anche se il beneficio derivante dall'impiego di una dose bassa non era significativo, la popolazione studiata era piuttosto piccola e l'intervallo di confidenza ampio, limitando così la possibilità di rilevare importanti effetti cardioprotettivi.

Due trial inseriti in questa metanalisi, il Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD, *BMJ* 2008; 337: a1840. doi: 10.1136/bmj.a1840) ed il VA-Cooperative (*J Diabet Complications* 1989; 3: 191-7) hanno arruolato esclusivamente pazienti affetti da diabete e PAD, dimostrando che il RR su end point cardiovascolari compositi era molto vicino ad 1,00. Sebbene la differenza nella riduzione del rischio tra questi 2 studi ed altri non sia statisticamente significativa, non può essere esclusa la possibilità di una diversificazione dell'effetto in popolazioni con o senza diabete. Questi 2 studi contribuiscono per circa il 60% dei dati dell'analisi per l'outcome primario, quindi i risultati potrebbero essere interpretati nel contesto di una popolazione totale con elevata prevalenza di diabete. Inoltre, il POPADAD trial includeva il campione più ampio ed il follow-up di maggior durata; quando le analisi sono state effettuate escludendo il contributo di questo trial, l'associazione tra aspirina ed outcome primario era la seguente: 146 eventi su 2185 pazienti trattati con aspirina (6,7%) vs 161 eventi su 1808 controlli (8,9%) (RR 0,83; IC 95% 0,67-1,02).

I risultati di questa metanalisi dimostrano che per i pazienti con PAD, la terapia con aspirina (da sola o in associazione con dipiridamolo) non riduce significativamente l'end point primario composito di eventi cardiovascolari (IM non fatale, stroke non fatale e mortalità cardiovascolare), riflettendo forse una limitata potenza statistica.

La terapia con aspirina è stata associata ad una significativa riduzione di stroke non fatale, ma non ha determinato effetti positivi sugli altri outcome secondari. Questi risultati contrastano con la letteratura che sostiene un ruolo più definito per l'aspirina nel trattamento della malattia coronarica sintomatica e di quella cerebrovascolare.

Ci sono diverse possibili spiegazioni per questi risultati: i pazienti con PAD sono meno rappresentati nei trial rispetto a quelli con coronaropatia o malattia cerebrovascolare ed il trial più ampio relativo ad impiego di aspirina nella PAD ha incluso solo 1276 pazienti.

L'efficacia dell'aspirina può anche essere stata influenzata dalle differenze relative alle dosi utilizzate ed all'associazione con dipiridamolo. Anche variazioni nel fenotipo dei pazienti potrebbero aver influenzato i risultati di questa metanalisi, che ha associato pazienti con PAD (di grado lieve, moderato e severo) sintomatici ed asintomatici, pazienti con o senza diabete, pazienti claudicanti e bisognosi di un intervento di rivascolarizzazione periferica.

La PAD può rappresentare una forma diffusa di aterosclerosi con un'elevata componente infiammatoria ed aggregante, meno responsiva all'aspirina rispetto ad altre malattie cardiovascolari. I pazienti con PAD sono a più alto rischio cardiovascolare per un'aumentata presenza di aterotrombosi, disfunzione endoteliale, attivazione piastrinica, insulino-resistenza e diabete, quindi diversi sono i meccanismi che potrebbero spiegare un rischio maggiore. Purtroppo, in molti studi non sono disponibili gli outcome stratificati in base al fenotipo al basale.

Nonostante determini un'inibizione piastrinica irreversibile, l'aspirina è un farmaco antiaggregante più debole rispetto ad altri. Molti studi suggeriscono che l'aspirina ritardi la progressione della PAD, riduca la necessità di rivascolarizzazione degli arti inferiori ed il rigetto nei pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione; essa inoltre è raccomandata da molti medici e linee guida nazionali ed internazionali come terapia di prima scelta nei pazienti con PAD, poiché riduce la morbilità e mortalità cardiovascolare in altre popolazioni ad alto rischio e perché è meno dispendiosa. Tuttavia, sulla base dei risultati attuali, appare evidente la necessità di studi comparativi tra aspirina e nuovi e più potenti antiaggreganti in questo setting di pazienti.

I principali limiti di questa metanalisi riflettono i limiti dei trial inclusi, spesso di piccole dimensioni e di breve durata e quindi con minore capacità di rilevare eventi cardiovascolari maggiori. La metanalisi, del resto, non è risultata in grado di rilevare riduzioni del rischio <25% né di stabilire l'impatto dell'aspirina sui singoli componenti dell'end point composito. Pur associando diversi studi, il numero complessivo di eventi in questa analisi è relativamente piccolo e sono stati inseriti trial non originariamente disegnati per esplorare outcome cardiovascolari. La definizione di eventi emorragici maggiori, poi, non è uniforme, rendendo difficile stabilire una misura accurata delle emorragie e del rischio approssimativo. La mancanza di dati per singolo paziente rende infine difficile accertare se sottogruppi specifici di pazienti con PAD possano trarre beneficio dalla terapia con aspirina.

Questa metanalisi non dimostra un beneficio significativo dell'aspirina sugli eventi cardiovascolari rispetto a placebo o controllo nei pazienti con PAD (anche se riduce significativamente il rischio di stroke non fatale), ma le evidenze ad oggi disponibili non sono sufficienti ad escludere piccoli ma importanti benefici dell'aspirina.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che, nell'interpretare i risultati di questa metanalisi, dovrebbero esserne considerate diversi aspetti. Oltre ai già citati limiti relativi all'ampiezza del campione, è importante rilevare che una parte considerevole dei soggetti inclusi nell'analisi proveniva da 2 studi che comprendevano solo pazienti con PAD e diabete, che è un fattore di rischio maggiore per PAD ed è molto comune nei pazienti con questa patologia, ma i pazienti diabetici potrebbero trarre minori benefici dall'aspirina rispetto ai non diabetici.

Dei 18 trial inclusi nella metanalisi, 15 sono stati pubblicati prima del 1995, ma nel corso degli anni la diagnosi ed il riconoscimento della PAD si sono modificati in misura considerevole, limitando la possibilità di generalizzare questi risultati ai pazienti del 21° secolo. Data poi l'eterogeneità dei risultati, analisi per gruppi stratificati per età, sesso e presenza di diabete potrebbero fornire interessanti informazioni. Solo 2 trial (n=1742) hanno valutato la dose giornaliera di aspirina oggi raccomandata (75-325 mg) e non ci sono dati sufficienti per valutare la monoterapia con aspirina alle dosi oggi raccomandate nei pazienti con PAD.

Secondo l'editoriale che accompagna la metanalisi, queste evidenze arricchiscono le attuali conoscenze sull'associazione tra aspirina ed outcome cardiovascolari in pazienti con PAD, ma, in considerazione dei limiti della metanalisi stessa, i risultati ottenuti non influenzano le raccomandazioni per l'aspirina come importante strumento terapeutico nella prevenzione secondaria dei pazienti con PAD, a meno di non disporre di trial clinici di qualità più elevata.

Conflitto di interesse: non sono stati erogati finanziamenti per la stesura di questa metanalisi.

Parole chiave: aspirina, arteriopatia periferica, prevenzione secondaria, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Berger JS et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2009; 301: 1909-19.

McGrae McDermott M, Criqui MH. Aspirin and secondary prevention in peripheral artery disease. A perspective for the early 21st Century. JAMA 2009; 301: 1927-8.

Bilancio tra gravi eventi cardiovascolari e gastrointestinali tra gli utilizzatori di antinfiammatori selettivi e non selettivi

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Con il diffondersi dell'utilizzo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), l'incidenza delle complicanze gastrointestinali (GI), come il sanguinamento da ulcera peptica, è in aumento nonostante l'incremento dell'uso di farmaci gastroprotettivi.

Pochi studi hanno tentato di bilanciare gli effetti cardiovascolari (CV) e quelli gastrointestinali (GI) degli inibitori della COX-2 e dei FANS tradizionali in una singola popolazione (*Rahme E, Nedjar H. Rheumatology 2007;46:435-8. Schneeweiss S et al. Arthritis Rheum 2006;54:3390-8*).

L'obiettivo dello studio era testare l'ipotesi che l'uso corrente, rispetto ad un impiego pregresso, di inibitori della COX-2 e di FANS possa essere associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per infarto miocardico acuto (IMA), per eventi CV e GI, insieme ad una variazione dell'entità del rischio tra i singoli inibitori della COX-2 e i FANS.

Si tratta di uno studio caso-controllo di tipo nested all'interno di una coorte storica. I dati sono stati ottenuti dal PHARMO Record Linkage System, che include i record della dispensazione dei farmaci da parte delle farmacie territoriali e all'atto delle dimissioni ospedaliere di oltre 2 milioni di pazienti dei Paesi Bassi.

La popolazione inclusa nella coorte comprendeva gli utilizzatori di FANS (ibuprofene, diclofenac, naproxene o altri) e di inibitori della COX-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib o etoricoxib) nel periodo 1 gennaio 2001-31 dicembre 2004.

Gli utilizzatori di FANS tradizionali sono stati inclusi nella coorte se erano presenti nel database PHARMO da ≥ 1 anno precedente la prima dispensazione dell'antinfiammatorio (data di ingresso nella coorte) e se non erano stati ospedalizzati per cancro o uso di antineoplastici, insufficienza renale o epatica, grave malattia respiratoria, trapianto d'organo o infezione da HIV/AIDS.

I soggetti sono stati seguiti dalla data di ingresso nella coorte fino alla comparsa del primo evento (ricovero in ospedale per IMA, eventi CV o GI), decesso, per l'assenza nel database o per la fine del periodo di studio.

A ciascun soggetto che incontrava i criteri di inclusione è stata assegnata una data *random* compresa tra il 1 gennaio 2001 e il 31 dicembre 2004. La data dell'*outcome* in studio (per i casi) o la data *random* (per i controlli) è stata denominata "data evento".

I casi e i controlli sono stati appaiati secondo un rapporto di 1:4 per età e per "data evento", con una differenza massima di 30 giorni tra la "data evento" (per i casi) e la data *random* (per i controlli).

L'appaiamento dei casi e dei controlli è stato effettuato separatamente per ciascuno degli *outcome*, ossia la prima ospedalizzazione per IMA, per eventi CV e GI.

Ciascun outcome è stato analizzato separatamente nel caso i cui i pazienti avessero presentato più di un outcome.

I soggetti sono stati definiti come utilizzatori correnti, pregressi e recenti. Per i primi, la durata della prescrizione dei COX-2 inibitori o dei FANS tradizionali era la più vicina o precedeva o si sovrapponeva alla "data evento"; per gli utilizzatori pregressi, la somministrazione del farmaco era stata sospesa 60 giorni prima di tale data; per gli utilizzatori recenti, la prescrizione dei COX-2 inibitori o dei FANS tradizionali si concludeva entro 1 e 60 giorni prima della data evento.

Per gli eventi di IMA e CV, il rischio CV basale è stato definito mediante uno score di rischio CV basato sulle prescrizioni di farmaci CV nell'anno precedente la data evento.

Un totale di 485.059 soggetti hanno contribuito a 1.053.183 anni-persona di osservazione per lo studio di coorte. Sono stati prescritti i seguenti farmaci: ibuprofene (n=203.232), diclofenac (n=261.184), celecoxib (n=20.064), rofecoxib (n=56.009) e altri FANS (n=110.045).

Durante il follow-up, 2196 casi hanno avuto una prima ospedalizzazione per IMA (2.09/1000 anni-persona), 5500 casi per un evento CV (5.22/1000) e 1793 casi per un evento GI (1.70/1000).

Tra i casi di ricovero per IMA e per eventi GI rispetto ai controlli, i soggetti era prevalentemente di sesso maschile, presentavano un numero maggiore di comorbidità e facevano spesso uso di farmaci CV, soprattutto ASA a basse ed alte dosi, gastroprotettori ed altri farmaci, compresi i FANS tradizionali e gli inibitori della COX-2.

Uso corrente vs pregresso di FANS tradizionali e inibitori della COX-2 e rischio di IMA, eventi CV e GI

Tra gli utilizzatori correnti di inibitori della COX-2 combinati, il rischio di IMA era aumentato di 1,7 volte rispetto all'uso pregresso (OR 1,73; IC 95% 1,37-2,19); il valore corrispondente per i FANS tradizionali era di 1,24 (1,23 a 1,61).

Rispetto all'uso pregresso, l'impiego corrente di celecoxib, rofecoxib, ibuprofene e diclofenac ha mostrato un aumento statisticamente significativo del rischio di IMA. Tale rischio appariva incrementato anche in relazione al sesso maschile, alla presenza di diabete, all'aumento dello score per il rischio CV e all'uso di gastroprotettori.

Il rischio di eventi CV con l'uso corrente di celecoxib, rofecoxib, diclofenac e altri FANS tradizionali, rispetto al pregresso, era statisticamente incrementato. Anche in questo caso il sesso maschile, l'aumento dello score di rischio CV e la presenza di diabete erano correlati in modo statisticamente significativo all'aumento del rischio di ospedalizzazione per cause CV.

Il rischio GI era significativamente aumentato con l'uso corrente di rofecoxib (OR 1,99, 95% CI 1,51 a 2,63), naprossene (OR 4,44, IC 95%: 3,36 a 5,86), ibuprofene (OR 1,90, 95% CI 1,40 a 2,58), diclofenac (OR 4,77, 95% CI 3,94 a 5,76) e altri FANS tradizionali (OR 2,59, 95% CI 2,08 a 3,21), ma non per il celecoxib (O 1,36, 95% CI 0,70 a 2,66) o altri inibitori della COX-2. L'aumento del rischio GI era correlato in modo statisticamente significativo alla presenza di diabete e all'assunzione concomitante di paracetamolo, glucocorticoidi, SSRI, ASA e altri anticoagulanti.

FANS tradizionali vs celecoxib: rischio di ospedalizzazione per IMA, eventi CV e GI

Rispetto all'utilizzo corrente di celecoxib, l'impiego pregresso di qualunque FANS è stato associato ad una riduzione statisticamente significativa di IMA e di eventi CV ma non GI.

Tra gli utilizzatori recenti, è stata osservata una diminuzione significativa del rischio solo per la prima ospedalizzazione per IMA ma non per gli eventi CV (significatività borderline) né per quelli GI. Rispetto all'uso corrente di celecoxib, il rischio di IMA ma non quello di eventi CV è risultato significativamente ridotto con naprossene (OR 0,48, 95% CI 0,26-0,87). Non è stata rilevata alcuna

differenza significativa tra il rischio di IMA e di eventi CV tra l'uso corrente di celecoxib e quello di rofecoxib, altri inibitori della COX-2, ibuprofene o diclofenac.

L'uso corrente di naprossene e di diclofenac è stato fortemente associato al rischio di eventi GI (OR 3,26, 95% CI 1,59 - 6,70 e OR 3,50, 95% CI 1,76 - 6,98, rispettivamente).

Lo studio ha mostrato che, rispetto ad un impiego pregresso, l'uso corrente sia di inibitori della COX-2 che di FANS tradizionali era associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per IMA, eventi CV e GI.

Per quanto riguarda gli eventi CV e l'IMA, non state osservate differenze tra uso corrente e pregresso di naprossene, ibuprofene, diclofenac, rofecoxib e celecoxib, senza sostanziali differenze tra le singole molecole.

Tuttavia, per quanto riguarda gli eventi GI, il rischio era significativamente maggiore con naprossene e diclofenac rispetto ad altri FANS tradizionali o inibitori della COX-2.

Questi dati avvalorano la tesi di una possibile relazione dose-risposta tra rofecoxib, celecoxib e diclofenac.

Tra i limiti dello studio gli autori sottolineano la mancanza di dati relativi ai farmaci OTC se non quando la dispensazione avveniva in una farmacia pubblica; la prescrizione dei COX-2 inibitori e dei farmaci gastroprotettori per gli individui con aumentato rischio GI e CV, come gli anziani; l'assenza di informazioni sul fumo, sull'ipercolesterolemia e sull'ipertensione.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Pfizer. Lo sponsor ha partecipato all'interpretazione dei dati e alla stesura del lavoro, ma non del disegno dello studio, della raccolta, dell'analisi dei dati o nella decisione di pubblicare un articolo.

Parole chiave: inibitori della COX-2, FANS tradizionali, eventi cardiovascolari e gastrointestinali, studio caso-controllo nested.

Riferimento bibliografico

van der Linden MW et al. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 668-73.

Uso di alteplasi in una popolazione pediatrica con stroke ischemico arterioso: uno studio multicentrico di coorte

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Nei paesi sviluppati lo stroke ischemico colpisce ogni anno 1.2 – 1.3 bambini/100.000: la mortalità si attesta al 10% dei casi, nel 20% dei casi si manifestano stroke ricorrenti e nel 70% deficit neurologici a lungo termine (*Ganesan V. Ann Neurol* 2003; 53: 167-73).

Le linee guida per l'utilizzo di alteplasi hanno rivoluzionato l'approccio al trattamento dello stroke ischemico arterioso negli adulti e hanno consentito a molti pazienti affetti da tale patologia di usufruire di questo trattamento. I benefici ottenuti con alteplasi negli adulti suggeriscono che potrebbe essere utilizzato anche per il trattamento dello stroke acuto nei bambini. Tuttavia i trial clinici su alteplasi hanno escluso la popolazione pediatrica, quindi, nessuno studio ne ha valutato la sicurezza e l'efficacia specificatamente nello stroke ischemico arterioso nei bambini.

Questo studio ha descritto la pratica clinica attuale e gli esiti dell'uso di alteplasi per via endovenosa o intrarteriosa nello stroke acuto nei bambini nell'ambito dello studio di coorte internazionale sullo stroke nei bambini IPSS (International Pediatric Stroke Study). Inoltre è stata confrontata l'attuale

pratica clinica con i case-report pubblicati sull'uso di alteplasi nello stroke pediatrico e con le linee guida attuali sull'uso di alteplasi negli adulti con stroke.

Tali dati potranno essere utili per la valutazione della fattibilità e del razionale di trial clinici pediatrici sullo stroke ischemico acuto.

In questo studio multicentrico di coorte sono state analizzate le caratteristiche cliniche, la dose e il periodo di trattamento e gli esiti a breve termine di bambini trattati con alteplasi per stroke ischemico arterioso acuto, arruolati nello studio IPSS tra gennaio 2003 e luglio 2007.

Sono stati arruolati 1187 pazienti in 30 ospedali di 10 paesi. I criteri di inclusione comprendevano: età >1 mese, trattamento con alteplasi per stroke ischemico arterioso. In ciascun centro sono stati estratti i dati dalle cartelle cliniche del paziente poi inseriti in un database centrale sviluppato e gestito dallo Stroke Center dell'ospedale pediatrico di Toronto. Dal database IPSS è stato possibile ottenere i dati demografici dei pazienti, i fattori di rischio per lo stroke, i sintomi, la distribuzione vascolare dell'infarto, i risultati di esami di neuroimaging, i trattamenti in acuto e lo stato del paziente alla dimissione. Dalle cartelle cliniche dei trattati sono stati estratti dati aggiuntivi quali la dose di alteplasi (mg/kg), la via di somministrazione (endovenosa o intrarteriosa), il periodo di trattamento e le complicanze.

I case-report relativi all'uso di alteplasi nei bambini colpiti da stroke e pubblicati tra gennaio 1995 e novembre 2008 sono stati identificati mediante una ricerca in Medline e mediante una serie di riferimenti incrociati utilizzando i termini “terapia cerebrovascolare trombolitica”, “attivatore tissutale del plasminogeno” e “bambino”. Dai case-report pubblicati sono stati estratti i dati relativi alla dose, alla via di somministrazione, alla durata del trattamento, agli esiti e alle complicanze.

I dati di esito sono stati limitati a una valutazione descrittiva globale condotta dal medico responsabile sulla base di una scheda di valutazione clinica. Ciascun paziente trattato con alteplasi è stato classificato come affetto da deficit neurologico (lieve, moderato o severo), non affetto da deficit neurologico o deceduto al momento della dimissione dall'ospedale.

Dei 687 bambini colpiti da stroke ischemico acuto arterioso arruolati nell'IPSS, 15 (2%) avevano ricevuto alteplasi: 9 per via endovenosa e 6 per via intrarteriosa.

Dei 15 pazienti inclusi, 6 erano maschi e 9 femmine e l'età media era 8.9 anni (range 0.2-15.0).

Il tempo medio di trattamento dall'insorgenza dello stroke era di 3.3 h per l'alteplasi per via endovenosa e di 4.5 h per la via intrarteriosa.

Al momento della dimissione, 5-27 giorni dopo il trattamento, 1 paziente non aveva manifestato alcun deficit neurologico, per 2 pazienti era stato registrato il decesso e 12 pazienti avevano manifestato deficit neurologici. Nessuno dei due decessi era stato attribuito al trattamento con alteplasi; in particolare uno era stato causato da infarto massivo ed ernia cerebrale e l'altro da infarto del tronco cerebrale.

L'emorragia intracranica successiva alla somministrazione di alteplasi si era manifestata in 2 dei 9 bambini e in entrambi i casi è risultata asintomatica.

Nell'ambito dello studio sono stati identificati 14 case-report pubblicati relativi a bambini con stroke trattati con alteplasi (in 10 casi per via endovenosa e in 4 per via intrarteriosa).

Se confrontati ai 10 casi riportati negli articoli pubblicati che avevano ricevuto alteplasi per via endovenosa, i 9 pazienti nella coorte IPSS risultavano molto più piccoli, presentavano un maggiore tempo di attesa prima di ricevere il trattamento e mostravano esiti peggiori il che suggerisce l'esistenza di un bias di pubblicazione inerente ai brevi intervalli di trattamento, all'insorgenza dei sintomi e agli esiti favorevoli.

Lo studio presenta alcuni limiti quali il numero ridotto di pazienti disponibili sia nel registro IPSS che in letteratura il che riduce la possibilità di trarre conclusioni su sicurezza ed esiti dell'uso di alteplasi nello stroke infantile. Inoltre, sono disponibili solo poche informazioni provenienti dal

database IPSS e dalla letteratura relativi a pratica clinica, severità iniziale dello stroke, sviluppo dei deficit clinici post-trattamento e sintomi clinici associati a complicanze emorragiche successive.

Questo studio ha mostrato che in pochi bambini affetti da stroke ischemico arterioso trattati con alteplasi, il regime di dosaggio è ampiamente variabile e il trattamento viene utilizzato di frequente al di fuori degli intervalli temporali raccomandati per gli adulti. L'emorragia intracranica è comune ma si è mostrata asintomatica in tutti i pazienti.

Nei case report su alteplasi nello stroke infantile sembra esistere un bias di pubblicazione, a causa del quale i bambini più piccoli sono sotto-rappresentati, il periodo di trattamento negli adulti e il dosaggio utilizzato deviano spesso da quanto indicato nelle linee guida e non sono riportati i casi di bambini con esiti avversi.

Pertanto, gli autori dello studio sostengono la necessità di un trial relativo alla sicurezza e alla definizione della dose di alteplasi nei bambini colpiti da stroke e sottolineano l'importanza di intraprendere con cautela questo trattamento nei bambini.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo sottolinea che fino a che non verranno stabiliti regimi di dosaggio ottimale, sicurezza ed efficacia, l'uso di alteplasi nello stroke ischemico arterioso infantile sembra essere un po' troppo azzardato. Per affrontare questi problemi è necessario condurre dei trial clinici.

Probabilmente, solo un piccolo sottogruppo di bambini affetti da stroke ischemico arterioso potrebbe beneficiare della terapia con alteplasi, ad esempio nel caso di disturbi cardiaci e protrombotici, mentre per una quota maggiore di bambini quali quelli affetti da arteriopatia infiammatoria sembrerebbe essere più promettente un trattamento anti-infiammatorio, il quale a sua volta necessita di essere testato nei trial clinici.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: alteplasi, popolazione pediatrica, studio di coorte.

Riferimenti bibliografici

Amlie-Lefond C et al. Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 530-36.

Braun KPJ, Van der Worp HB. Thrombolysis in childhood ischaemic stroke: still a bridge too far. *Lancet Neurol* 2009; 8: 503-05.

Sincope e sue conseguenze in pazienti affetti da demenza in trattamento con inibitori delle colinesterasi

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Gli inibitori delle colinesterasi, donepezil, galantamina e rivastigmina, sono comunemente prescritti per il trattamento dei sintomi cognitivi della malattia di Alzheimer e delle demenze correlate (*). Nonostante l'ampio utilizzo, la loro reale efficacia ed il rapporto costo-efficacia è ancora controverso. Inoltre, il profilo di sicurezza di questa classe di farmaci, non ha ricevuto un adeguato livello di attenzione. In particolare, molti clinici non sono al corrente che gli inibitori delle colinesterasi potrebbero indurre sincope.

La sincope è un sintomo abbastanza comune che si manifesta con breve perdita di coscienza a risoluzione spontanea, spesso accompagnata da cadute. Gli episodi di sincope possono originare da molteplici fattori ed in alcuni casi la causa non è facilmente riconoscibile.

Gli inibitori delle colinesterasi in genere aumentano le influenze vagali sul cuore e causano bradicardia che può esitare in sincope neuro-cardiogenica. Se il rapporto di causalità farmaco-

evento non viene riconosciuto precocemente, la sintomatologia può peggiorare fino a richiedere l'inserimento di un pacemaker permanente. La sincope può anche causare traumi da cadute, tra cui la frattura dell'anca.

Nella pratica clinica la frequenza della sincope farmaco-indotta negli anziani con demenza e le sue conseguenze non sono note; molti di questi pazienti inoltre non sono eleggibili negli RCT sugli inibitori delle colinesterasi. I pochi studi post-marketing disponibili non sono tra l'altro attendibili a causa del numero troppo esiguo di partecipanti.

L'obiettivo di questo studio di coorte basato sulla popolazione era valutare la relazione tra inibitori delle colinesterasi ed eventi correlati alla sincope, utilizzando i database sanitari dell'Ontario (Canada). Le misure di esito primarie sono state le visite ospedaliere per: (1) sincope, (2) bradicardia, (3) impianto di pacemaker permanente, (4) frattura dell'anca. Sono state condotte analisi secondarie per eliminare alcuni fattori di confondimento (es. comorbidità) tra gli utilizzatori dei farmaci in studio ed i controlli.

Sono stati utilizzati cinque database amministrativi contenenti le prescrizioni farmaceutiche ricavate dall'*Ontario Drug Benefit program* (ODB), gli accessi ai Pronto Soccorsi dal *National Care Reporting System* (NACRS), i ricoveri ospedalieri dal *Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database* (DAD), le prestazioni mediche rese ai pazienti in servizi ospedalieri ed extraospedalieri dall'*Ontario Health Insurance Plan* (OHIP) ed il registro dei dati demografici della popolazione dal *Registered Persons Database* (RPDB).

Sono stati inclusi nello studio tutti gli anziani (≥ 66 anni) residenti in Ontario con diagnosi di demenza effettuata tra l'1 aprile 2002 al 31 marzo 2004. Sono stati identificati i nuovi utilizzatori di tre inibitori delle colinesterasi (donepezil, galantamina e rivastigmina). Durante il periodo di studio, non erano stati ancora commercializzati in Canada altri farmaci per la demenza, quali tacrina (tuttora non approvata) e memantina (approvata nel 2004).

Al momento dell'inclusione nello studio, i partecipanti dovevano possedere i seguenti tre requisiti: (1) diagnosi di demenza registrata negli ultimi 5 anni; (2) residenza in comunità; (3) nessuna ospedalizzazione per sincope nell'ultimo anno. Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti che ricevevano cure residenziali a lungo termine.

Per l'analisi primaria, sono stati identificati 19.803 nuovi utilizzatori di inibitori delle colinesterasi (13641 trattati con donepezil, 3448 con galantamina, 2714 con rivastigmina) e 61.499 controlli (pazienti che non erano mai stati trattati con questi farmaci nell'anno precedente). Le due coorti sono risultate sovrapponibili per caratteristiche basali, tasso di impianti di pacemaker effettuati nei 5 anni precedenti ed accessi al pronto soccorso nell'ultimo anno.

Rispetto ai controlli, nei pazienti trattati con inibitori delle colinesterasi, è stata osservata una maggiore incidenza di visite ospedaliere per sincope (31,5 vs 18,6 eventi per 1000 anni-persona; HR aggiustato 1,76; IC 95% 1,57-1,98) e di altri eventi correlati alla sincope: visite ospedaliere per bradicardia (6,9 vs 4,4 eventi per 1000 anni-persona; 1,69; 1,32-2,15), impianto di pacemaker permanente (4,7 vs 3,3 eventi per 1000 anni-persona; 1,49; 1,12-2) e fratture dell'anca (22,4 vs 19,8 eventi per 1000 anni-persona; 1,18; 1,04-1,34). Le analisi secondarie, che hanno preso in considerazione alcuni fattori di confondimento tra le due coorti (comorbidità, *propensity score*), hanno confermato i risultati ottenuti nell'analisi primaria.

Lo studio presenta tuttavia alcuni potenziali limiti. Come per tutte le analisi di tipo osservazionale, i risultati possono essere alterati dall'esistenza di fattori di confondimento residui, talvolta non conosciuti o non misurabili. Inoltre, in questo studio non sono state determinate le frequenze degli eventi in correlazione ai singoli inibitori delle colinesterasi né è stata valutata la relazione dose-risposta. Tra i traumi da cadute, è stata considerata unicamente la frattura dell'anca.

Sarebbero necessarie ulteriori ricerche per determinare l'associazione tra esposizione ad inibitori delle colinesterasi ed altre misure di esito, quali fratture ad altri siti, traumi cranici ed incidenti

stradali. Infine, essendo stati esclusi dall'analisi i soggetti con storia recente di sincope, bisognerebbe in futuro definire la sicurezza dei farmaci in questa categoria di pazienti.

In conclusione, l'uso di inibitori delle colinesterasi è stato associato ad aumento dell'incidenza di sincope, bradicardia, impianto di pacemaker e fratture dell'anca nei pazienti anziani con demenza. Sarebbe opportuno valutare attentamente il rischio di insorgenza di questi gravi eventi avversi, finora poco noti ai medici, rispetto ai benefici generalmente modesti apportati dal trattamento con gli inibitori delle colinesterasi.

(*) In Italia, la prescrizione a carico del SSN di donepezil, galantamina e rivastigmina, su diagnosi e PT delle UVA individuate dalle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano, è regolamentata dalla nota AIFA 85. Le condizioni di rimborsabilità previste dalla nota sono la Malattia di Alzheimer di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26 o moderato con MMSE tra 10 e 20.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: inibitori delle colinesterasi, sincope ed eventi correlati, studio di coorte basato sulla popolazione.

Riferimento bibliografico

Gill SS et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. Arch Intern Med 2009; 169: 867-73.

Alterazioni metaboliche associate agli antipsicotici di seconda generazione in pazienti con malattia di Alzheimer: lo studio CATIE-AD (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease)

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

I sintomi neuropsichiatrici sono altamente prevalenti nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer e gli antipsicotici di seconda generazione sono frequentemente utilizzati per il loro trattamento.

Questi farmaci, in modo particolare l'olanzapina, sono associati all'insorgenza di alterazioni metaboliche in modo particolare ad aumento ponderale, aumento del rischio di diabete mellito ed alterazioni del profilo lipidico nei pazienti affetti da schizofrenia. Per quanto riguarda i pazienti con malattia di Alzheimer non è stata effettuata una valutazione sistematica degli effetti degli antipsicotici di seconda generazione in questi soggetti.

Questo studio ha valutato gli effetti degli antipsicotici di seconda generazione sui fattori metabolici mediante un'analisi prospettica dello studio CATIE-AD (*), utilizzando le valutazioni metaboliche effettuate all'inizio e durante lo studio di origine.

Gli outcome dell'analisi erano le variazioni ponderali e altre misure metaboliche dal basale all'ultima osservazione.

Sul totale dei 421 pazienti, non sono state rilevate differenze nelle caratteristiche basali tranne che per la pressione sistolica media ($p=0,02$). Circa la metà dei soggetti era in trattamento antipertensivo, il 60% assumeva anticolinesterasici o memantina, il 24% ipolipemizzanti e il 10% ipoglicemizzanti orali.

Durante il trial 349 pazienti (83%) hanno ricevuto un antipsicotico di seconda generazione per almeno un giorno, mentre 72 (17%) non sono stati esposti a questi farmaci perché hanno assunto citalopram, placebo o trattamenti differenti da quelli in studio. Questi pazienti costituivano il gruppo di controllo. La durata del trattamento variava da 0 a 46 settimane, con una media di 12,1 settimane di terapia. Tra i soggetti sottoposti alla terapia con i farmaci in studio il 21% assumeva

olanzapina, il 18% quetiapina e il 17% risperidone. Il 12% dei pazienti assumeva olanzapina e quetiapina, il 12% quetiapina e risperidone e il 7% tutti e tre gli antipsicotici.

Dall'analisi statistica dei dati è emerso che la durata della terapia con antipsicotici era fortemente correlata all'incremento ponderale ($p=0.02$). Nei pazienti che hanno assunto antipsicotici atipici si è assistito ad un incremento del BMI di 0.02 kg/m^2 per ogni settimana di trattamento ($p=0.006$) con una significativa correlazione tra la durata della terapia ed il sesso ($p=0.005$). Le donne hanno mostrato un incremento settimanale nel BMI di 0.03 kg/m^2 ($p=0.004$) a differenza degli uomini (-0.003 kg/m^2 ogni settimana, $p=0.64$). Questa differenza era verosimilmente dovuta al fatto che la donna anziana ha una maggiore massa grassa rispetto all'uomo, di conseguenza è più suscettibile all'incremento ponderale.

Se confrontati con il gruppo di controllo i pazienti sottoposti a terapia con antipsicotici di seconda generazione dopo 24 settimane di trattamento presentavano maggiori probabilità di avere un incremento ponderale clinicamente significativo, definito come un aumento del 7% del peso originario. L'aumento ponderale era simile per olanzapina, quetiapina e risperidone. Il trattamento con olanzapina era inoltre associato ad aumento della circonferenza addominale e riduzione dei valori ematici di HDL. Non sono state notate influenze degli antipsicotici sui livelli di pressione arteriosa sistolica o diastolica, glicemia o trigliceridemia.

Rappresenta un limite il fatto che molti pazienti hanno cambiato la loro terapia nel corso del trial, solo 78 soggetti hanno concluso il trial con lo stesso farmaco con il quale hanno iniziato. Inoltre il fatto che i dati di laboratorio siano stati raccolti ogni 12 settimane non ha permesso di rilevare le variazioni rapide di glicemia e trigliceridemia.

Il 20% dei pazienti con malattia di Alzheimer ha sviluppato un incremento ponderale significativo dopo 36 settimane di trattamento con antipsicotici atipici. In particolare i pazienti trattati con olanzapina hanno dimostrato sfavorevoli variazioni nei livelli ematici di HDL e di grasso addominale. Tutti questi sono rischi addizionali da considerare quando si intraprende una terapia per i disturbi comportamentali in questi soggetti

(* *Lo studio CATIE-AD, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo ha valutato l'effetto di 36 settimane di trattamento con antipsicotici di seconda generazione sulla psicosi e sull'agitazione di pazienti affetti da malattia di Alzheimer. Era suddiviso in 4 fasi; nella fase 1, 421 pazienti (186 uomini e 235 donne, età media 77,9 anni) sono stati randomizzati ad olanzapina, quetiapina, risperidone o placebo secondo un rapporto 2:2:2:3; nella fase 2, i pazienti che non traevano giovamento dalla terapia in fase 1 venivano randomizzati in doppio cieco ad uno degli altri antipsicotici o all'antidepressivo citalopram. I pazienti che hanno interrotto la fase 2 entravano in fase 3 venivano randomizzati ad un farmaco in studio ma il disegno era in aperto. I pazienti avevano anche la possibilità di passare da una qualunque delle 3 fasi ad una fase in aperto nella quale erano sottoposti a terapia con un farmaco non in studio.*

Conflitto di interesse: due ditte farmaceutiche hanno contribuito a finanziare lo studio. Diversi autori dichiarano di avere ricevuto fondi da varie ditte farmaceutiche.

Parole chiave: antipsicotici di seconda generazione, incremento ponderale, rischio metabolico

Riferimento bibliografico

Zheng L et al. Metabolic changes associated with second-generation antipsychotic use in Alzheimer's disease patients: the CATIE-AD study. Am J Psychiatry 2009;166: 583-90.

Uso cronico di farmaci antidepressivi per disturbi depressivi e rischio di diabete mellito

A cura delle Dott.sse Laura Franceschini e Francesca Parini

Numerosi studi, sia preclinici che clinici, suggeriscono che i farmaci antidepressivi possono indurre un aumento del peso corporeo ed un'alterazione dell'omeostasi glucidica. Il recente studio clinico Diabetes Prevention Program (*Diabetes Care* 2008, 31: 420-426) ha dimostrato, al reclutamento, un aumento del rischio di diabete in soggetti ad alto rischio in trattamento con antidepressivi, sia in modo continuo che intermittente e in quelli che hanno ricevuto placebo o interventi sullo stile di vita durante lo studio. L'aumento del rischio non è stato osservato nei pazienti in trattamento con metformina come antidiabetico.

Lo scopo di questo studio era stabilire se l'uso di farmaci antidepressivi per il trattamento di disturbi depressivi fosse associato ad un aumento del rischio di diabete mellito in pazienti oltre i 30 anni d'età ed osservare se il rischio fosse influenzato dalla posologia e dalla durata del trattamento.

Lo studio era di tipo caso-controllo "nested" in una coorte di pazienti depressi con almeno una nuova prescrizione di farmaci antidepressivi fra il 1 gennaio 1990 ed il 30 giugno 2005. I dati sono stati ottenuti dal database inglese dei medici di base, il UK General Practice Research Database (GPRD). In questo studio, la prima prescrizione di un farmaco antidepressivo è stata considerata come ingresso nella coorte di pazienti.

I criteri di inclusione erano: età >30 anni (per ridurre l'incidenza di pazienti con diabete mellito di tipo I), assenza di diagnosi di diabete o di compromessa tolleranza al glucosio, assenza di terapia con antidiabetici orali o insulina, diagnosi di depressione 180 giorni prima o 90 giorni dopo l'ingresso nella coorte, assenza di trattamenti antidepressivi nell'anno precedente la prima prescrizione di antidepressivi, almeno una registrazione del BMI.

Il follow-up è stato calcolato dalla data dell'ingresso nella coorte fino a, rispettivamente: 1) nuova diagnosi di diabete, 2) switch o combinazioni con altri antidepressivi, 3) morte del paziente, 4) termine della registrazione del database, 5) termine dello studio.

Per essere considerato un caso-soggetto, un paziente doveva aver avuto almeno una prescrizione di un antidiabetico o due diagnosi di diabete in due tempi diversi o una diagnosi di diabete associata a positività per test specifici (per es. valori di emoglobina glicosilata). Per ciascun caso-soggetto sono poi stati identificati fino a quattro casi-controllo.

Gli antidepressivi utilizzati sono stati suddivisi in: antidepressivi triciclici e tetraciclici, SSRI, inibitori delle MAO ed altri antidepressivi. Per quanto riguarda la durata del trattamento, l'esposizione è stata suddivisa in: recente – con una prescrizione nei 6 mesi precedenti l'ingresso nella coorte; precedente – con una prescrizione tra i 6 ed i 12 mesi precedenti l'ingresso nella coorte; passata – con una prescrizione tra i 12 ed i 24 mesi dall'ingresso.

La posologia era definita, per ogni singolo farmaco, come "dose bassa", la dose inferiore alla mediana della dose utilizzata dai soggetti della coorte in trattamento con quel farmaco; mentre è "dose moderata/alta", la dose superiore alla mediana. Il rapporto tra l'incidenza di diabete in seguito all'uso recente, precedente o passato di antidepressivi rispetto al non utilizzo è stato calcolato come probabilità di incidenza con una regressione logistica condizionata, utilizzando il programma PHREG.

Tramite l'utilizzo del database GPRD, è stato osservato che 165.958 pazienti rispondevano ai criteri descritti precedentemente. Tra questi, sono stati identificati 2423 potenziali casi di diabete, fra i quali 2243 pazienti sono stati inclusi nell'analisi. Nella coorte dei pazienti, ai casi-soggetto sono stati assegnati mediante randomizzazione 8963 casi-controllo, identificando quindi per la quasi totalità dei casi (99.8%), 4 casi-controllo ogni caso-soggetto, analoghi per età, sesso e data di ingresso nella coorte.

Le analisi condotte hanno confermato che un BMI alto al reclutamento era il fattore predittivo più potente di una nuova diagnosi di diabete. I dati analizzati suggerivano che solo l'uso cronico recente di antidepressivi in dosi moderate e/o alte era associato ad un aumento del rischio di diabete (RR 1.84; 95%CI 1.35-2.52), mentre gli altri parametri valutati (dosi basse e esposizione precedente o passata) non dimostravano un'associazione statisticamente significativa con l'incidenza di diabete. Per quanto riguarda le diverse classi, la sotto-analisi è stata possibile solo con gli antidepressivi triciclici e gli SSRI, che hanno dimostrato risultati sovrapponibili ai precedenti, mentre per le altre categorie di antidepressivi, l'analisi non è stata possibile perché il numero dei casi-soggetto era troppo limitato.

Valutando i singoli antidepressivi, l'aumento del rischio è stato osservato con l'uso recente di amitriptilina, fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina. Anche in questo caso, il rischio è aumentato solo nell'utilizzo a lungo termine (oltre 24 mesi) ed il rischio stimato era 2.49 (95% CI 1.52 - 4.08) per l'amitriptilina, 9.05 (1.08 – 75.58) per la fluvoxamina, 1.75 (1.13 – 2.72) per la paroxetina e 3.01 (1.01 – 9.02) per la venlafaxina.

Infine, analizzando i risultati secondo un modello multivariato che prevedeva la valutazione dei diversi gradi di severità della depressione, i risultati non hanno subito modificazioni; quindi i pazienti in trattamento cronico recente non avevano un grado di depressione più severo rispetto ai pazienti in trattamento breve o intermedio.

I dati riportati in questo lavoro sono in accordo con i risultati del già citato Diabetes Prevention Program trial (*Diabetes Care* 2008, 31: 420-426), dove è stato dimostrato che l'uso continuo di antidepressivi è associato ad un aumentato rischio di diabete pari a 2.60 nel braccio placebo e 3.39 nel braccio con intervento sullo stile di vita. Nel braccio in trattamento con metformina, non è stato osservato questo aumento del rischio, probabilmente dovuto alla diminuzione del BMI che si osserva generalmente nei pazienti in trattamento con metformina. Viene riportato, tuttavia, che sono stati pubblicati altri lavori nei quali l'associazione uso di antidepressivi-aumentato rischio di diabete non è stata osservata. Gli autori sottolineano che in questi altri lavori, il disegno degli studi era diverso e meno accurato.

Quali possono essere i meccanismi alla base di questa associazione? Sicuramente uno può essere l'aumento di BMI che si osserva in seguito all'uso di antidepressivi triciclici e talora con gli SSRI; è stato anche ipotizzato che l'attività noradrenergica degli antidepressivi, inducendo iperglicemia, possa giocare un ruolo nello sviluppo di diabete. Infine, sembra che anche la depressione come tale possa avere un ruolo; infatti è stato osservato che i pazienti con diagnosi di depressione hanno il 35% di aumento di rischio di sviluppare diabete, anche se i meccanismi che inducono questa associazione non sono ancora noti.

L'uso cronico recente di antidepressivi triciclici (amitriptilina) e di SSRI (fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina) in dosi moderate o alte è stato associato ad un aumento dell'incidenza di diabete. Gli antidepressivi somministrati in trattamento breve o intermedio o a basse dosi non sono invece stati associati ad un aumento del rischio di diabete.

Conflitto di interesse: lo studio è stato in parte finanziato da Bayer Schering Pharma. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: antidepressivi, diabete, studio caso-controllo di tipo nested.

Riferimento bibliografico

Andersohn F et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 591-98.

Tamsulosina e rischio di eventi avversi oftalmici gravi in pazienti anziani sottoposti ad intervento di cataratta

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'ipertrofia prostatica benigna (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) e la cataratta sono comuni nella popolazione anziana maschile. La tamsulosina è in grado di alleviare i sintomi della BPH mediante il blocco dei recettori α_{1a} presenti sulla muscolatura liscia della prostata e del collo della vescica. Questi recettori, tuttavia, sono presenti anche a livello del muscolo dilatatore dell'iride e quindi la tamsulosina può aumentare il rischio di complicanze intraoperatorie, anche durante un intervento di cataratta, come la Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) o "Sindrome dell'iride a bandiera",

Inoltre, pochi studi sono stati sufficientemente ampi da valutare la correlazione tra esposizione a tamsulosina e complicanze postoperatorie.

L'obiettivo di questo ampio studio caso-controllo di tipo nested era valutare la comparsa di eventi avversi gravi oftalmici dopo intervento di cataratta in pazienti esposti a tamsulosina o ad altri α -bloccanti nel periodo dell'intervento di cataratta. Per confermare la specificità dei risultati, è stata valutata anche l'esposizione agli inibitori di pompa protonica, farmaci per i quali non sarebbe previsto un incremento del rischio di eventi avversi.

Utilizzando i dati estrapolati da tre differenti banche dati sanitarie dell'Ontario (Canada), è stata selezionata una coorte di pazienti di età ≥ 66 anni sottoposti ad intervento di cataratta tra il 2002 e il 2007. Dalla coorte sono state escluse le donne, i pazienti sottoposti ad altri interventi oculistici in concomitanza con la cataratta anche nei 5 anni precedenti, gli esposti a ciclosporina per uso topico nei 90 giorni precedenti l'intervento e quelli che nei 14 giorni successivi erano deceduti o avevano subito un altro intervento di cataratta.

All'interno della coorte, è stato realizzato uno studio caso-controllo in cui i casi erano rappresentati dai pazienti che, tra il primo e il quattordicesimo giorno successivo alla cataratta, avevano manifestato un evento avverso oftalmico grave.

Pertanto, l'end point composito primario era rappresentato da uno di 4 interventi (vitrectomia, aspirazione o iniezione del vitreo, estrazione della lente dislocata e/o scambio aria/fluido) eseguiti in seguito alla comparsa di uno dei seguenti gravi eventi avversi postoperatori: distacco della retina, perdita della lente o di un suo frammento o sospetta endoftalmite.

I controlli, scelti random, fino a 4 per ogni caso, e confrontati per anno di nascita del paziente, del chirurgo che aveva effettuato l'intervento di cataratta e l'anno dell'intervento, erano rappresentati dai pazienti che non avevano manifestato nessun evento avverso oftalmico grave nei 14 giorni successivi.

Per valutare il rischio di questi eventi avversi, i pazienti esposti principalmente a tamsulosina o ad altri α -bloccanti (alfuzosina, doxazosin, prazosina e terazosina) sono stati confrontati con pazienti non esposti a nessuno di questi farmaci durante l'anno precedente l'intervento.

Quindi, in base al tempo di esposizione, il rischio è stato stimato separatamente in pazienti recentemente esposti (ovvero con un maggior numero di prescrizioni di un α -bloccante nei 14 giorni precedenti l'intervento) e precedentemente esposti (ovvero, con prescrizioni che rientravano tra il quindicesimo giorno fino ad un anno prima dell'intervento).

All'interno dell'intera coorte (n=96.128, età media=77 anni), il 3,7% (n=3.550) era stato recentemente esposto a tamsulosina e l'1,1% (n=1.006) precedentemente esposto, mentre il 7,7% (n=7426) e l'1,1% (n=1.683), rispettivamente presentavano un'esposizione recente o pregressa ad altri α -bloccanti.

Su un totale di 284 pazienti (0,3%) con un evento avverso oftalmico, 100 erano i casi di sospetta endoftalmite, 175 avevano subito un intervento dovuto alla perdita della lente o di un suo frammento, 35 a causa del distacco della retina e 26 per entrambe le cause.

Su un totale di 280 casi vs 1102 controlli, l'analisi degli eventi avversi rilevati in seguito all'intervento di cataratta ha evidenziato che 21 casi (7,5%) vs 30 controlli (2,7%) avevano ricevuto tamsulosina nei 14 giorni precedenti l'intervento di cataratta. Ciò corrispondeva a un OR aggiustato di 2,33 (CI 95% 1,22-4,43). Per gli esposti ad altri α -bloccanti, 21 casi rispetto a 88 controlli (7,5% vs 8,8%) hanno ricevuto il farmaco nei 14 giorni precedenti l'intervento (OR 0,91; 0,54-1,54). Precedenti esposizioni a tamsulosina e ad altri α -bloccanti non presentavano un rischio elevato di complicanze (OR 0,94; 0,27-3,34 e OR 1,08; 0,47-2,48, rispettivamente).

Anche dall'analisi di specificità in pazienti sia recentemente sia precedentemente esposti ad inibitori di pompa protonica, non è stato evidenziato un incremento del rischio di eventi avversi oftalmici postoperatori.

Il tasso di eventi avversi al basale per l'end point composito era di 0,3%. Sulla base di questo valore e dell'OR aggiustato relativo ad un'esposizione recente a tamsulosina, il rischio assoluto calcolato come number needed to harm (NNH, numero di casi da trattare per osservare 1 esito avverso) era di 255 (99-1666).

Lo studio ha evidenziato che, dopo intervento di cataratta, i pazienti esposti a tamsulosina nelle due settimane precedenti presentavano un rischio maggiore di gravi eventi avversi oftalmici. Non sono state evidenziate associazioni significative con esposizioni ad altri α -bloccanti impiegati nel trattamento della BPH.

Non è chiaro se la sospensione del farmaco prima dell'intervento chirurgico riduca questo rischio. Tra i limiti dello studio vanno inclusi la mancanza di informazioni sul dosaggio, il breve periodo di follow-up, la difficoltà di verificare le interazioni tra i differenti agenti α -bloccanti e di valutare direttamente la IFIS, l'inclusione nello studio di pazienti ≥ 65 anni.

Nell'editoriale di accompagnamento, viene sottolineato che l'interruzione della somministrazione di tamsulosina non può essere considerata affidabile nel ridurre la gravità della IFIS e, pertanto, al fine di attenuare il potenziale rischio di complicanze intraoperatorie, sono state proposte diverse strategie farmacologiche e interventistiche. Inoltre, sebbene la scheda tecnica di tamsulosina includa il rischio di IFIS, dovrebbero essere riesaminati i dati relativi al rischio di questa complicanza per considerare la necessità di inserimento di un black box warning sui rischi di assunzione degli agenti α -bloccanti prima di un intervento di cataratta.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Institute of Nutrition, Metabolism, and Diabetes, dal CIHR Institute of Gender and Health, e dal CIHR Institute of Aging. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da alcune ditte farmaceutiche.

Parole chiave: tamsulosina, eventi avversi oftalmici, studio caso-controllo di tipo nested.

Riferimenti bibliografici

Bell CM et al. Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. JAMA 2009; 301: 1991-6.

Friedman AH. Tamsulosin and the intraoperative floppy iris syndrome. JAMA 2009; 301: 2044-5.

Metilprednisolone come terapia aggiuntiva all'interferone- β 1a nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente: uno studio randomizzato contro placebo

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'interferone- β è parzialmente efficace nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) e nuove strategie sono quindi necessarie.

Scopo dello studio NORMIMS (*NORDic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta for the treatment of relapsing remitting Multiple Sclerosis*) è stato valutare l'efficacia e la sicurezza del metilprednisolone per os, somministrato ogni 4 settimane, come terapia aggiuntiva in pazienti con SMRR che stavano ricevendo interferone- β 1a sc e con almeno una recidiva nei 12 mesi precedenti.

Lo studio, multicentrico (29 dipartimenti di neurologia in Danimarca, Norvegia, Svezia e Finlandia), randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli e contro placebo, è iniziato nell'agosto 2003 e si è concluso nel dicembre 2007.

Sono stati inclusi pazienti con SMRR; età 18-55 anni; punteggio al basale sulla *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) $\leq 5,5$ punti; in trattamento con interferone- β 1a da almeno 12 mesi e ad una dose di 44 μ g 3 volte a settimana da almeno 3 mesi; con almeno una recidiva nei 12 mesi precedenti mentre stavano assumendo l'interferone- β .

Sono stati esclusi i pazienti trattati: con irradiazione del tessuto linfoide, con mitoxantrone, ciclofosfamide o a lungo termine con glucocorticoidi. Altri farmaci e regimi esclusi sono stati: l'azatioprina o altri farmaci immunosoppressivi, la ciclosporina, il glatiramer acetato, la somministrazione endovenosa di immunoglobuline nei 6 mesi precedenti, i cambiamenti della formulazione o della dose di interferone- β entro i 3 mesi, il trattamento con corticosteroidi o con l'adrenocorticotropina entro le 8 settimane. Ulteriori criteri di esclusione sono stati: una ricaduta entro 30 giorni dalla randomizzazione e l'epilessia non controllata con i farmaci antiepilettici. Sono state escluse le donne in età fertile senza un appropriato controllo delle nascite, quelle in gravidanza o in allattamento. Sono stati esclusi i pazienti che hanno avuto la conversione verso la sclerosi multipla secondariamente progressiva, con storia di ulcera peptica o con di sintomi di dispepsia, con diabete mellito, con abuso di alcool o di farmaci, con depressione maggiore, con insufficienza cardiaca o renale o con qualsiasi malattia che richiedeva il trattamento sistemico con corticosteroidi. Sono stati altresì esclusi i pazienti con precedenti gravi reazioni ai glucocorticoidi, aumento delle concentrazioni ematiche della aspartato aminotransferasi o della alanina aminotransferasi, leucopenia o trombocitopenia.

I pazienti hanno ricevuto metilprednisolone 200 mg o placebo per 5 giorni consecutivi ogni 4 settimane per almeno 96 settimane, in combinazione con interferone- β 1a 44 μ g 3 volte a settimana. Ogni 12 settimane i pazienti sono stati visitati, sono stati registrati gli eventi avversi, i trattamenti concomitanti e i risultati degli esami di laboratorio. Gli esami neurologici, comprese le valutazioni dei punteggi sulla EDSS e sulla scala *Multiple Sclerosis Functiona Composite* (MSFC), sono stati effettuati al basale, ad intervalli di 24 settimane (EDSS), alle settimane 48 e 96 (MSFC). Nel caso di sospetta recidiva i pazienti sono stati visitati entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi. Le concentrazioni degli anticorpi neutralizzanti sono state determinate alle settimane 24, 48, 72 e 96. Immagini di risonanza magnetica nucleare (RMN) del cervello sono state registrate al basale e alla settimana 96.

L'outcome primario è stato la frequenza media annuale di recidive documentate durante l'intervallo 0-96 settimane.

Una recidiva era definita documentata quando causava un cambiamento oggettivo osservato durante le visite neurologiche.

Gli end point secondari sono stati: la frequenza media annuale di ricadute negli intervalli 0-48 e 49-96 settimane; il tempo al peggioramento della disabilità, definito come un aumento ≥ 1 punto nel

punteggio EDSS confermato in due visite successive; i cambiamenti nel punteggio MSFC dal basale alla settimana 48 e dal basale alla settimana 96; il numero di lesioni attive (lesioni nuove o in espansione); la presenza di anticorpi neutralizzanti in qualsiasi momento dello studio.

Gli end point terziari erano il numero totale di recidive; la probabilità di assenza di recidive e di altri outcome correlati alle recidive; il numero di pazienti con progressione della disabilità; il volume delle lesioni; il cambiamento nel volume del parenchima cerebrale normalizzato.

Sono stati registrati gli eventi avversi, gli abbandoni dovuti agli eventi avversi, gli eventi avversi gravi, le misure della densità ossea e i risultati degli esami di laboratorio.

Un totale di 103 pazienti è stato randomizzato a ricevere metilprednisolone (n=66) o placebo (n=64).

Al basale le caratteristiche demografiche e cliniche sono state, rispettivamente: età media 37,8 e 39,5 anni; maschi 29 e 21%; tempo medio dalla comparsa dei sintomi 6,9 e 8,5 anni; punteggio EDSS 2,5 e 2,9 punti; numero di recidive nell'anno precedente 1,5 e 1,6.

Il 26% dei pazienti nel gruppo metilprednisolone e il 17% in quello placebo hanno abbandonato lo studio prima della settimana 96.

Sono state rilevate 23 e 66 recidive, rispettivamente nel gruppo metilprednisolone e in quello placebo, corrispondenti ad una frequenza media annuale di ricadute di 0,22 (CI 95% 0,15-0,33) e 0,59 (CI 95% 0,46-0,75; riduzione relativa 62%, CI 95% 32-80%; $p<0,0001$).

Valori simili sono stati calcolati esaminando i dati relativi agli intervalli 0-48 (riduzione relativa 63%, 32-80%; $p=0,002$) e 49-96 settimane (riduzione relativa 62%, 19-82%; $p=0,013$).

I tempi medi alla prima recidiva sono stati $30,8\pm 23,5$ e $34,9\pm 26,2$ settimane, rispettivamente nel gruppo metilprednisolone e in quello placebo.

Durante lo studio la probabilità stimata di permanenza senza recidive è stata del 76% nel gruppo metilprednisolone e del 34% in quello placebo (differenza assoluta 42% [CI 95% 26-58%; $p<0,0001$]).

Una significativa interazione è stata osservata tra l'effetto del trattamento ed il punteggio EDSS al basale ($p=0,007$); nessun effetto del trattamento è stato osservato nei pazienti con un punteggio EDSS al basale ≥ 3 . Tuttavia, l'effetto complessivo aggiustato per il punteggio EDSS al basale è risultato significativo (rapporto tra le frequenze di recidive 0,33, CI 95% 0,19-0,56; $p<0,0001$).

A 96 settimane la probabilità stimata di progressione della disabilità (≥ 1 punto EDSS) è stata del 16% (CI 95% 6-26%) nel gruppo metilprednisolone e del 25% (CI 95% 13-36%) in quello placebo ($p=0,29$). Le differenze tra i trattamenti nella variazione del punteggio sulla MSFC sono state -0,11 (CI 95% -0,26-0,05; $p=0,17$) a 48 settimane, e -0,05 (-0,22-0,11; $p=0,52$) a 96 settimane. Il numero medio di lesioni attive per paziente per anno è stato 2,7 (CI 95% 2,0-3,8) nel gruppo metilprednisolone e 3,5 (2,7-4,7) in quello placebo, corrispondente ad una riduzione del 23% (rapporto relativo 0,77; CI 95% 0,50-1,19; $p=0,24$). Anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati almeno una volta durante lo studio nel 26% dei pazienti nel gruppo metilprednisolone e nel 35% di quelli nel gruppo placebo.

Sintomi psichiatrici (principalmente insonnia e nervosismo), gastrointestinali (in particolare dispepsia) e neurologici (maggiormente disgeusia e ageusia) sono stati riportati come eventi avversi più frequentemente nel gruppo metilprednisolone rispetto a quello placebo.

L'osteoporosi è stata registrata come evento avverso in 3 pazienti di ciascun gruppo. Le misure di densità ossea del rachide lombare hanno mostrato una riduzione del $2,8\pm 6,3\%$ e dello $0,6\pm 5,9\%$, rispettivamente nel gruppo metilprednisolone e in quello placebo.

Un maggior numero di anomalie nei risultati degli esami di laboratorio è stato rilevato nel gruppo metilprednisolone rispetto a quello placebo, ma poche sono state considerate clinicamente significative.

In pazienti con SMRR il metilprednisolone per os, somministrato mensilmente come terapia aggiuntiva al trattamento con interferone- β 1a, consente di ottenere una significativa diminuzione della frequenza delle recidive. Tuttavia, questi dati necessitano di essere confermate in ulteriori studi a causa del ridotto numero di pazienti e dell'alto numero di drop-out.

Nell'editoriale di accompagnamento, viene ribadita la necessità di ulteriori conferme ai dati del NORMIMS. Ad oggi, nonostante il razionale apparentemente forte, nessun ampio studio ha mostrato in modo definitivo i vantaggi apportati dai corticosteroidi al trattamento con interferone- β . Lo scorso aprile sono stati presentati all'*American Academy of Neurology 2009 Annual Meeting* (Abstract LB.002) i risultati di MECOMBIN, uno studio di 3 anni su 341 pazienti con SMRR che hanno ricevuto mensilmente metilprednisolone per os 500 mg per 3 giorni in aggiunta all'interferone- β 1a im. Poiché i dati indicano un effetto benefico del glucocorticoide, l'analisi dei risultati dettagliati è di sostanziale interesse.

Conflitto di interesse: diversi autori dichiarano di aver ricevuto contributi da varie ditte farmaceutiche

Parole chiave: sclerosi multipla recidivante-remittente, metilprednisolone e interferone- β 1a, RCT.

Riferimenti bibliografici

Sorensen et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 519-29.

Cohen JA. Corticosteroids in combination therapy for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 502-503.

- *Dispositivi medici in evidenza* -

Protesi di politetrafluoroetilene espanso eparinato a confronto con protesi venose nel bypass femoro-popliteo e femoro-crutale: risultati a 1 e 2 anni

A cura delle Dott.sse Elisabetta Ciervo e Maria Cecilia Giron

La vena safena autologa (ASV) è considerata il materiale di scelta per il bypass crurale al fine di migliorare la sintomatologia o evitare l'amputazione in pazienti affetti da arteriopatia ostruttiva periferica (AOP); nella maggior parte dei casi tale procedura non è però applicabile per la bassa qualità della vena. L'innesto tubulare sintetico più ampiamente utilizzato è il politetrafluoroetilene espanso (ePTFE) che produce valori di pervietà paragonabili a quelli ottenuti con graft di materiale venoso in studi clinici randomizzati relativi a procedure con anastomosi distale a monte del ginocchio (above-knee, AK), ma esiti deludenti nel caso di interventi con anastomosi a valle del ginocchio (below-knee, BK).

Recenti evidenze incoraggiano l'impiego di ePTFE eparinato come una possibile soluzione in procedure BK. Scopo della ricerca è stato confrontare gli effetti a 1 e 2 anni di protesi di ePTFE eparinato (Gore Propaten Vascular Graft, WL Gore & Associates Inc., Flagstaff, USA) rispetto a graft venosi in anastomosi AK e BK.

Questo studio retrospettivo ha valutato 350 pazienti con AOP (classificazione di Rutheford: ≥ 3), ricoverati presso il Dipartimento di Chirurgia Vascolare, University Hospital Leuven, Belgio, sottoposti a bypass AK e BK nel periodo tra agosto 2002 e marzo 2006, con impianto di protesi ePTFE eparinata (n=240) o con ASV (n=110). Dalle cartelle cliniche sono state estratte le seguenti informazioni: età, sesso, fumo, valori preoperatori secondo la classificazione Rutherford e secondo

quella della Società Americana di Anestesiologia, precedenti procedure di rivascularizzazione, sito di anastomosi distale, grado di run-off, complicazioni operatorie, visite di controllo (fissate a 1 mese, 6 mesi e poi una volta l'anno), intervallo di tempo fra il bypass e la fine dello studio (1 febbraio 2007), mortalità, occlusione della protesi e amputazioni maggiori. Nelle visite di controllo è stato valutata la presenza di pulsazioni distali ed eseguita ecografia duplex nel caso di complicanze cliniche e dopo 1 o 2 anni dall'intervento. La pervietà del graft primario è stata definita come il valore di flusso sanguigno nell'impianto tubulare in assenza reintervento o solo nel caso di successiva chirurgia per stenosi/ostruzione di vasi distali o prossimali. Il recupero dell'arto è stato definito come assenza di maggiori amputazioni con livelli critici di ischemia (Rutherford=4,5,6 o ischemia acuta).

Dopo un anno il tasso di pervietà primaria per gli impianti ePTFE eparinati è risultato essere del 92% per il bypass femoro-popliteo AK (AK-FP), del 92% per il bypass BK-FP e del 79% per innesti femoro-crurali (FC). Dopo due anni questi valori sono scesi rispettivamente a 83%, 83% e 69%. Nel gruppo ASV il tasso di pervietà primaria per bypass AK-FP, BK-FP e FC è stato rispettivamente pari a 91%, 72% e 69% dopo un anno e pari a 80%, 72% e 64% dopo due anni dall'intervento. Non sono state evidenziate differenze significative nei valori di pervietà dei gruppi quando sono state valutate singolarmente le diverse procedure di bypass. I pazienti con ePTFE eparinato sono risultati essere significativamente più soggetti ($p < 0.003$) ad reintervento di bypass. Il tasso di recupero dell'arto dopo due anni è stato pari a 92% (AK-FP), 98% (BK-FP) e 87% (FC) per il gruppo ePTFE eparinato e pari al 100% (AK-FP), 91% (BK-FP) e 96% (FC) per il gruppo ASV, senza nessuna differenza significativa fra i due gruppi. Sono state rilevati due casi di infezione profonda dopo 5 e 6 mesi dall'impianto ePTFE eparinato.

Questo studio retrospettivo, il primo per numerosità di pazienti valutati e per periodo di follow-up, ha dimostrato che gli impianti ePTFE eparinati sono paragonabili per valori di tasso primario di pervietà a quelli ASV sia dopo uno che due anni dall'intervento, con risultati promettenti nel caso di procedure BK-FP e FC.

In conclusione gli impianti di ePTFE eparinati possono essere impiegati nelle procedure di bypass in pazienti con AOP e sono una valida alternativa alla protesi venosa in termini di beneficio al paziente dal momento che non richiedono una chirurgia complessa, numerose incisioni e prolungati tempi operatori, tutti aspetti presenti invece negli interventi di impianto dei graft venosi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: protesi di politetrafluoroetilene espanso eparinato, protesi venose, bypass femoro-crurale e femoro-popliteo.

Riferimento bibliografico

Daenens K et al. Heparin-bonded ePTFE grafts compared with vein grafts in femoropopliteal and femorocrural bypasses: 1- and 2-year results. J Vasc Surg 2009; 49: 1210-6.

Bilancio tra adozione e disponibilità dei dispositivi medici in Europa

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Questo articolo si pone all'interno della problematica dell'aumento della spesa sanitaria che ha portato ad un elevato numero di interventi regolatori del mercato dei dispositivi medici negli ultimi anni. Pertanto, lo studio si occupa di descrivere e discutere gli attuali piani d'azione per regolamentare i dispositivi medici in Europa al fine di identificare il rapporto corretto tra il

miglioramento dell'accesso ai nuovi dispositivi e la restrizione del mercato per contenere i costi e garantire la disponibilità dei dispositivi medici.

L'analisi si è innanzitutto occupata dei piani d'azione sui dispositivi medici nei 4 paesi europei con la maggiore spesa per i dispositivi: Germania, Francia, Italia e Gran Bretagna. Questi paesi, infatti, sono esemplificativi dei due principali sistemi sanitari in Europa: il sistema di assicurazione sanitaria nazionale, in Francia e Germania, e il sistema finanziato dalle tasse, in Italia e Gran Bretagna. Quindi gli autori confrontano gli approcci dei piani d'azione in Europa e negli USA. Infine, è stato discusso come questi piani d'azione tentino di bilanciare le adozioni tecnologiche e la disponibilità dei dispositivi medici prendendo in esame due casi: Italia e Germania.

Dallo studio emerge che il mercato dei dispositivi medici in Europa è paragonabile a quello degli USA (63,6 vs 79,4 miliardi di euro). In entrambi i casi include prodotti estremamente eterogenei: dispositivi di primo soccorso (ad es., prodotti per la cura delle ferite), impianti o altre parti artificiali del corpo (ad es., endoprotesi dell'anca) ed equipaggiamento tecnico (ad es., MRI). I dispositivi, infatti, sono utilizzati per la diagnosi, la prevenzione, il monitoraggio, il trattamento o il sollievo di una malattia, ma, a differenza dei farmaci, non esplicano il loro principale effetto per una azione farmacologica, chimica, immunologica o metabolica. Dal confronto tra le direttive americane e europee emerge che, a differenza della FDA, l'Europa attualmente non richiede dati clinici di efficacia che dimostrino per un dispositivo di produrre un vantaggio per la salute; tuttavia, le nuove direttive richiederanno dati clinici per tutti i nuovi dispositivi.

In Europa l'immissione in commercio dei dispositivi medici è regolamentata da tre direttive: la 90/385/ECC, la 83/42/EEC e la 98/8/EC che saranno aggiornate e modificate dalla direttiva 2007/47/CE che entrerà in vigore il 21 Marzo 2010. La vigilanza sui dispositivi viene affidata alle Agenzie Regolatorie dei singoli Stati. Per quanto concerne l'adozione dei dispositivi, mentre in Francia, Germania e Gran Bretagna la valutazione del rapporto costo/efficacia è centralizzata, in Italia le autorità nazionali sono responsabili di definire una struttura regolatoria, ma il vero potere decisionale è demandato alle Regioni. La regolamentazione della rimborsabilità e dei prezzi in tutte e quattro le nazioni esaminate rispecchia la suddivisione dei dispositivi nelle tre categorie: dispositivi di primo soccorso, inclusi nelle spese per i pazienti ospedalizzati e sottoposti a rigidi limiti di rimborso per quelli non ospedalizzati; impianti o altre parti artificiali del corpo, inclusi nelle spese per i pazienti ospedalizzati ma possono comportare un costo aggiuntivo in caso di tecnologie innovative e/o molto costose; equipaggiamento tecnico, i cui costi sono compresi nella parcella.

Per quanto riguarda la rimborsabilità dei dispositivi medici innovativi, per i quali è difficile stabilire il rapporto costo/efficacia a causa dei pochi studi clinici condotti, gli autori evidenziano che il problema viene affrontato con due strategie: aggressiva e difensiva. La prima enfatizza una precoce adozione delle tecnologie innovative ed è associata ad una rapida diminuzione dei prezzi e ad un aumento dell'utilizzo; comporta però il rischio che il dispositivo medico in oggetto potrebbe non essere efficace nel mondo reale così come predetto dagli studi clinici. La seconda enfatizza il contenimento dei costi, ma può portare a prezzi più alti e ad un ritardo nell'adozione di nuove tecnologie. Dopo il lancio sul mercato, un nuovo dispositivo medico è inizialmente coperto da componenti aggiuntivi di rimborso, quindi, se viene riconosciuta una sufficiente efficacia, viene incorporato separatamente all'interno dei “Raggruppamenti Omogenei di Diagnosi”. Questo approccio permette, ma non forza, l'adozione di dispositivi innovativi; inoltre, nonostante il deprezzamento, questo può avvenire più lentamente e le spese tendono ad essere maggiormente prevedibili e controllabili.

In conclusione, lo studio mostra che i prezzi di riferimento, se definiti come livelli di rimborsabilità massima e basati su gruppi di prodotti con efficacia e qualità comparabili, possano aiutare a

raggiungere il bilancio, in quanto si suppone contengano i costi senza costituire necessariamente un ostacolo all'adozione di dispositivi medici innovativi. Al contrario, le procedure basate sull'offerta competitiva, riscontrabili in diversi Paesi europei, potrebbero richiedere strumenti aggiuntivi per incoraggiare l'adozione tecnologica. Le politiche che incoraggiano l'adozione tecnologica dovrebbero essere considerate con attenzione poiché i benefici di nuova tecnologia sono spesso difficili da prevedere.

Parole chiave: dispositivi medici, spesa sanitaria, attività regolatorie.

Riferimento Bibliografico

Schreyogg J et al. Balancing adoption and affordability of medical devices in Europe. Health Policy 2009; in Press.

Stent medicati con paclitaxel versus stent metallici in pazienti con infarto miocardico acuto: lo studio HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

In pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST, gli stent metallici riducono il rischio di ischemia ricorrente e di riocclusione e la conseguente rivascularizzazione della lesione target con ripetuti interventi coronarici percutanei (PCI) o bypass. Nonostante ciò, in >20% dei pazienti con impianto di stent metallici si verifica una restenosi. Inoltre, in pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST, rispetto all'angioplastica con palloncino, gli stent metallici non hanno ridotto la mortalità né l'incidenza di reinfarto.

Rispetto agli stent metallici, gli stent medicati riducono l'iperplasia neointimale e si sono dimostrati sicuri ed efficaci nel trattamento di lesioni semplici in pazienti con coronaropatia stabile. Tuttavia, quando l'impianto di stent medicato viene effettuato in pazienti ad alto rischio e con lesioni più complesse, l'incidenza di rivascularizzazione della lesione target, di trombosi dello stent e la mortalità aumentano.

Lo studio HORIZONS-AMI, un RCT multicentrico (tra cui gli Ospedali Riuniti di Bergamo), ha confrontato gli stent medicati con paclitaxel e quelli metallici in pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST.

Il trial comprendeva due fasi di randomizzazione per consentire un confronto tra bivalirudina (un inibitore diretto della trombina) da sola con eparina+inibitori della glicoproteina IIb/IIIa e tra stent medicati con paclitaxel e quelli metallici.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti (età ≥ 18 anni) che si sono presentati entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi e con innalzamento del tratto ST ≥ 1 mm in ≥ 2 derivazioni vicine, blocco di branca sinistra di nuova insorgenza o infarto miocardico posteriore. Sono stati esclusi i pazienti con controindicazioni ai farmaci in studio o con patologie che aumentano il rischio di emorragia e che non potevano assumere clopidogrel per 6 mesi dopo la procedura.

Dopo la prima randomizzazione, è stata effettuata un'angiografia coronarica d'urgenza con ventricolografia sinistra e, in seguito, i pazienti sono stati assegnati a ricevere un trattamento con PCI o by-pass (CABG).

I pazienti sono stati considerati eleggibili per impianto di stent medicato con paclitaxel o metallico se nell'arteria, correlata all'infarto acuto, tutte le lesioni che richiedevano PCI avevano un diametro compreso tra 2,25 e 4 mm, senza eccessive tortuosità o calcificazioni.

I criteri di esclusione di tipo angiografico comprendevano un impianto di stent programmato di un'arteria principale sinistra non protetta (cioè un'arteria principale sinistra senza bypass aperto verso l'arteria discendente anteriore sinistra o l'arteria circumflessa sinistra), una lesione alla

biforcazione che necessitava di impianto di stent sia nel vaso principale sia nella branca laterale, una lunghezza dello stent >100 mm, un infarto per trombosi dello stent e la necessità di effettuare un bypass entro 30 giorni.

I pazienti risultati eleggibili sono stati randomizzati secondo un rapporto 3:1 a stent medicato con paclitaxel (TAXUS Express, Boston Scientific) o stent metallici (Express, Boston Scientific).

Le visite di follow-up sono state effettuate a 30 giorni, 6 mesi ed 1 anno e poi annualmente per un totale di 5 anni.

Gli end point clinici primari della prima fase di randomizzazione (fase farmacologica) sono stati predefiniti a 30 giorni, mentre quelli della seconda fase di randomizzazione (fase dell'impianto degli stent) a 12 mesi. Il follow-up angiografico a 13 mesi (dopo accertamento dell'end point clinico primario a 12 mesi) è stato predefinito per 1800 pazienti randomizzati a ricevere stent in cui l'impianto ha avuto successo (stenosi del diametro <10%), non si è verificata la trombosi dello stent e non è stato effettuato il bypass entro 30 giorni dall'impianto dello stent.

I due outcome clinici primari predefiniti a 12 mesi includevano la rivascolarizzazione della lesione target guidata da ischemia e un end point composito di sicurezza relativo ad eventi avversi cardiovascolari maggiori (mortalità, reinfarto, stroke e trombosi dello stent).

Tra il 25 marzo 2005 e il 7 maggio 2007, un totale di 3602 pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST, sottoposti a PCI in 123 centri di 11 paesi, è stato randomizzato a ricevere un trattamento con eparina+inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (n=1802) o bivalirudina da sola (n=1800). Su 3006 pazienti sottoposti ad impianto di stent, 2257 hanno ricevuto stent medicati con paclitaxel versus 749 stent metallici.

I due gruppi avevano caratteristiche basali simili (età media 59,7 anni; 76,7% uomini), eccetto che nel gruppo trattato con stent metallici era presente una percentuale lievemente superiore di fumatori correnti, mentre nel gruppo con stent medicati con paclitaxel era presente una percentuale lievemente superiore di pazienti con anemia. Anche le caratteristiche angiografiche erano simili, eccetto che nel gruppo con stent medicati nel quale le lesioni erano lievemente più lunghe.

Outcome clinici

Nel gruppo trattato con stent medicati con paclitaxel, l'incidenza dell'outcome primario di efficacia (rivascolarizzazione della lesione target guidata da ischemia a 12 mesi) era pari a 4,5% vs 7,5% con stent metallici (HR 0,59; 95% CI 0,43-0,83), che rappresentava un beneficio per altri 3 pazienti per 100 trattati per 1 anno con stent medicati con paclitaxel rispetto a quelli metallici (0,9-5,1; p=0,002), con una riduzione del rischio pari al 41%. Anche l'incidenza di rivascolarizzazione del vaso target guidata da ischemia a 12 mesi era inferiore tra i pazienti con stent medicati rispetto a quelli metallici (5,8% vs 8,7%; 0,65; 0,48-0,89; p=0,006).

Nei due gruppi, l'incidenza dell'outcome primario di sicurezza relativo agli eventi avversi cardiovascolari maggiori era simile (8,1% nel gruppo con stent medicati vs 8% con stent metallici; 1,02; 0,76-1,36; differenza assoluta 0,1 punti percentuali; da -2,1 a 2,4; p=0,01 per non inferiorità; p=0,92 per superiorità). In 12 mesi di follow-up, i tassi individuali di mortalità, reinfarto, stroke e trombosi dello stent sono risultati simili nei due gruppi.

Anche dopo correzione per le differenze tra i due gruppi relative all'abitudine al fumo e all'anemia e all'utilizzo di tienopiridine, i risultati non subivano modifiche statisticamente significative (HR per rivascolarizzazione della lesione target ischemica nel gruppo con stent medicati 0,62; 0,44-0,87; p=0,006; HR per eventi avversi cardiovascolari maggiori 1,03; 0,76-1,40; p=0,84).

Outcome angiografici

I dati di follow-up angiografici a 13 mesi erano disponibili per 910 pazienti che hanno ricevuto stent medicati con paclitaxel (1081 lesioni) e per 293 pazienti con stent metallici (332 lesioni). Nel gruppo con stent medicati con paclitaxel, l'incidenza di end point secondari maggiori di efficacia, restenosi binaria del segmento in analisi (incluse le misurazioni all'interno dello stent e 5 mm

prossimali e distali allo stent) in tutte le lesioni, era pari al 10% vs 22,9% con stent metallici, con una differenza del 56% (RR 0,44; 0,33-0,57; $p < 0,001$).

Su 1062 lesioni nel gruppo con stent medicati con paclitaxel e 328 nel gruppo con stent metallici in cui gli stent sono stati impiantati, rispetto agli stent metallici, nel gruppo con stent medicati risultavano inferiori sia la perdita tardiva del lume dentro lo stent ($0,41 \pm 0,64$ mm vs $0,82 \pm 0,70$ mm; $p < 0,001$) sia l'incidenza di restenosi (9,6% vs 23,2%, $p < 0,001$). Tra i due gruppi, non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza di riocclusione dell'arteria correlata all'infarto, ulcerazione, ectasia e formazione di aneurismi.

In questo RCT, in pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST, rispetto all'impianto di stent metallici, il trattamento con stent medicati con paclitaxel ha ridotto in misura statisticamente significativa l'incidenza di restenosi valutata angiograficamente e di ischemia ricorrente che necessita di ripetute rivascularizzazioni con PCI o bypass. Inoltre, rispetto agli stent metallici, gli stent medicati con paclitaxel risultavano non inferiori per quanto riguarda l'end point composito primario di sicurezza relativo agli eventi avversi cardiovascolari maggiori a 12 mesi, con incidenze simili delle componenti individuali (mortalità, reinfarto, stroke e trombosi dello stent).

Tuttavia, lo studio presenta diversi limiti. Innanzitutto, essendo stato necessario condurre uno studio in aperto, gli autori hanno cercato di ridurre i potenziali bias con un'elevata incidenza di compliance e tramite procedure di protocollo e valutazioni cliniche e di laboratorio in cieco. Inoltre, anche se, rispetto al gruppo con stent metallici, nel gruppo con impianto di stent medicati con paclitaxel, l'uso di tienopiridine tra 6 e 12 mesi era lievemente superiore, dopo aggiustamento delle variabili, la stima degli outcome di efficacia e sicurezza primaria non risultava statisticamente modificata. In terzo luogo, anche se tra i due gruppi l'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori era quasi identica, è necessario un follow-up a lungo termine per caratterizzare il profilo rischio/beneficio degli stent medicati, soprattutto perchè dopo l'impianto dello stent l'utilizzo della duplice terapia antiaggregante si riduce nel tempo e perchè l'aumento del rischio di trombosi dello stent può emergere solo dopo 1 anno dall'impianto. Inoltre, anche se erano limitati i criteri di esclusione, i risultati si possono applicare soltanto ai pazienti con le stesse caratteristiche di quelli arruolati nello studio e agli stent medicati con paclitaxel.

Lo studio ha evidenziato che, in pazienti con infarto del miocardio con innalzamento del tratto ST sottoposti a PCI, rispetto agli stent metallici, l'impianto di stent medicati con paclitaxel ha ridotto l'incidenza di restenosi valutata angiograficamente e di ischemia ricorrente che necessita di ripetute procedure di rivascularizzazione entro il primo anno.

Conflitto di interesse: lo studio ha ricevuto un grant dalla Boston Scientific Corporation e dalla Medicines Company. Gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto in precedenza finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: stent medicati/metallici, infarto miocardico acuto, RCT.

Riferimento bibliografico

Stone GW et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1946-59.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

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

sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

**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 Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Elisabetta Ciervo (Università di Padova) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina)
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.