

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Irbesartan in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione preservata: studio I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study)**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/128439> 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 26 del 01.12.2008**

---

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

---

### Sommario

- **Irbesartan in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione preservata: studio I-PRESERVE (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study*)**
- **Aspirina a basse dosi nella prevenzione primaria di eventi aterosclerotici in pazienti con diabete di tipo 2: uno studio controllato e randomizzato**
- **Vitamine C ed E nella prevenzione delle patologie cardiovascolari negli uomini: risultati del trial clinico randomizzato *Physicians' Health Study II***
- **Trattamento perioperatorio con beta-bloccanti in pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico non cardiaco: una metanalisi**
- **Gingko biloba nella prevenzione della demenza: studio GEM (*Gingko Evaluation of Memory*)**
- **Terapia cognitivo-comportamentale, sertralina o la loro associazione nell'ansia in età pediatrica**
- **Potenziati rischi delle medicine complementari alternative nei pazienti con HIV**

### **Dispositivi medici in evidenza**

- **Il polietilene altamente reticolato è sicuro per l'impiego nell'artroplastica totale del ginocchio**
- **Effetti dell'uso prolungato delle tienopiridine dopo impianto di stent medicati: dati dal *Taxus Landmark Trias***
- **Validità e affidabilità della misurazione automatica e manuale della pressione sistolica digitale nell'arto inferiore ischemico di pazienti diabetici**
- **L'uso di cateteri trattati con rifampicina e miconazolo riduce l'incidenza di batteriemie correlate a cateteri femorali giugulari**

## **Irbesartan in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione preservata: studio I-PRESERVE (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study*)**

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti e del Dott. Gianluca Miglio

I pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata ( $\geq 45\%$ ) hanno un'attività reninica superiore a quella dei soggetti sani, anche se inferiore a quella dei pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione. Poiché in questi ultimi il blocco del sistema renina-angiotensina ha effetti favorevoli, lo studio I-PRESERVE, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato, ha valutato gli effetti dell'irbesartan sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata.

Da giugno 2002 ad aprile 2005, 4563 pazienti sono stati valutati per essere arruolati nello studio. I criteri d'inclusione erano: età  $\geq 60$  anni; sintomi di scompenso cardiaco; frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\geq 45\%$ ; ricovero per insufficienza cardiaca nei 6 mesi precedenti lo studio; classe New York Heart Association (NYHA) II, III o IV; in mancanza di ricoveri, la classe NYHA III o IV. I criteri di esclusione sono stati: pregressa intolleranza ai sartani; probabile causa alternativa dei sintomi; pregressa frazione di eiezione ventricolare sinistra  $< 40\%$ ; storia di sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica o stroke nei 3 mesi precedenti lo studio; rilevanti anomalie valvolari; cardiomiopatia ipertrofica; pericardite; *cor pulmonale* o altre cause di insufficienza cardiaca destra; pressione sistolica  $< 100$  mmHg o  $> 160$  mmHg, pressione diastolica  $> 95$  mmHg nonostante la terapia antipertensiva; altre malattie sistemiche limitanti l'aspettativa di vita a meno di 3 anni; livelli di emoglobina  $< 11$  g/dl e di creatinina  $> 2,5$  mg/dl; anormalità della funzionalità epatica; altre caratteristiche che potevano interferire con la compliance e con il protocollo dello studio. La terapia con ACE inibitori è stata consentita solo quando considerata essenziale.

Dopo la randomizzazione i pazienti sono stati visitati alle settimane 8 e 14, al mese 6 e successivamente ogni 4 mesi. Al momento della randomizzazione, ai mesi 6 e 14 e alla visita finale sono stati determinati il punteggio secondo la scala *Minnesota Living with Heart Failure* e i livelli plasmatici del *N-terminal proB-type natriuretic peptide* (NT-proBNP). I livelli sierici della creatinina e del potassio sono stati misurati prima della randomizzazione, alle settimane 2 e 8, al mese 6 e in seguito annualmente.

L'outcome primario, determinato nel periodo dalla randomizzazione al primo evento, era di tipo composito, costituito dalla mortalità per ogni causa o ricovero per una causa cardiovascolare (peggioramento dell'insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, stroke, angina instabile, aritmia atriale o ventricolare, infarto del miocardio o stroke durante il ricovero). Gli outcome secondari includevano i componenti dell'outcome primario, un outcome composito associato all'insufficienza cardiaca (morte dovuta al peggioramento dell'insufficienza, morte improvvisa, ricovero per il peggioramento dell'insufficienza), il cambiamento nel punteggio totale secondo la scala *Minnesota Living with Heart Failure* e del livello plasmatico di NT-proBNP misurati a 6 mesi, un outcome composito associato ad eventi vascolari (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale o ictus non fatale) e la mortalità per cause cardiovascolari.

Complessivamente 4.128 pazienti afferenti a 293 centri in 25 paesi dell'Europa Orientale e Occidentale, Nord e Sud America, Sud Africa e Australia, sono stati randomizzati a ricevere irbesartan ( $n=2.067$ ) o placebo ( $n=2.061$ ). Al momento dell'arruolamento le caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti erano simili tra i due gruppi: età media 72 anni, 60% donne. Le principali cause dell'insufficienza cardiaca erano l'ipertensione (64% dei pazienti) e la cardiopatia ischemica (25% dei pazienti). L'88% dei pazienti erano ipertesi, il 29% avevano fibrillazione atriale, il 27% diabetici; il 41% obesi ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Il livello medio del NT-

ProBNP era 339 pg/ml. L'83% assumevano diuretici, il 59%  $\beta$ -bloccanti, il 40% calcio-antagonisti e il 25% ACE inibitori.

La dose iniziale dei farmaci in studio, 75 mg/die, è stata aumentata a 150 mg/die dopo 1-2 settimane e a 300 mg/die dopo ulteriori 1-2 settimane. Alla fine della fase di titolazione l'84% dei pazienti nel gruppo irbesartan e l'88% di quelli nel gruppo placebo assumeva 300 mg/die (le dosi medie sono state, rispettivamente, 275 mg/die e 284 mg/die). La data di termine dello studio è stata prefissata al 17 aprile 2008; il follow-up medio è stato 49,5 mesi.

L'outcome composito primario si è verificato in 742 pazienti (36%) del gruppo irbesartan e in 763 (37%) del gruppo placebo (HR 0,95; CI 95% 0,86–1,05; p=0,35). La mortalità per qualsiasi causa è stata 52,6/1000 pazienti-anno nel gruppo irbesartan e 52,3/1000 pazienti-anno in quello placebo (HR 1,00; CI 95% 0,88–1,14; p=0,98). L'incidenza dei ricoveri per cause cardiovascolari è stata 70,6 nel gruppo irbesartan e 74,3 nel gruppo placebo (HR 0,95; CI 95% 0,85-1,10; p=0,44).

Non sono state rilevate significative differenze tra i due gruppi nè per gli altri outcome secondari nè per i ricoveri per cause cardiovascolari specifiche o per qualsiasi altra causa.

A 6 mesi, il punteggio secondo la scala *Minnesota Living with Heart Failure* è sostanzialmente migliorato in entrambi i gruppi ma senza significative differenze (mediana -8 vs -7 punti, rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello placebo; p=0,85). Similmente, nello stesso periodo, non sono state riscontrate significative differenze tra i due gruppi nel cambiamento dei livelli del NT-proBNP (mediana -13 vs -2 pg/ml, rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello placebo; p=0,14).

Durante lo studio il 16% dei pazienti del gruppo irbesartan e il 14% del gruppo placebo ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi (p=0,07). Il 6% dei pazienti nel gruppo irbesartan e il 4% del gruppo placebo hanno avuto un raddoppiamento dei livelli sierici di creatinina in almeno una determinazione effettuata durante lo studio (p <0,001). Il 3% dei pazienti del gruppo irbesartan e il 2% del gruppo placebo presentavano livelli di potassio >6 mmol/l almeno una volta durante lo studio (p=0,01). Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi nella frequenza di eventi avversi gravi dovuti a ipotensione, disfunzione renale e iperpotassemia.

I risultati dello studio I-PRESERVE mostrano che in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata irbesartan non migliora gli outcome.

I risultati dell'I-PRESEVE sono consistenti con quelli di studi precedenti che hanno valutato gli effetti del candesartan e del perindopril in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata. Le ragioni dell'assenza di beneficio da parte della terapia con irbesartan sono incerte. È improbabile che ciò sia dovuto al fatto che i pazienti non presentassero insufficienza cardiaca: i criteri di inclusione e i livelli di NT-proBNP sono coerenti con la diagnosi e molti pazienti, successivamente, sono stati ricoverati per insufficienza cardiaca. La dose dell'irbesartan scelta è la massima approvata ma non è sufficiente in termini di efficacia per questa malattia. Altri fattori che potrebbero aver compromesso la potenza dello studio comprendono l'elevata percentuale di abbandoni (33% alla fine dello studio) e di utilizzo di farmaci con meccanismi che si sovrappongono a quelli dei sartani (ACE inibitori, spironolattone e  $\beta$ -bloccanti), che potrebbero aver lasciato poco margine agli eventuali benefici esercitati dall'irbesartan.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato sponsorizzato da Bristol-Myers Squibb e da Sanofi-Aventis.

**Parole chiave:** irbesartan, insufficienza cardiaca con frazione di eiezione sinistra preservata, RCT.

#### Riferimento bibliografico

MassieBM et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 10.1056/nejmoa0805450.

## Aspirina a basse dosi nella prevenzione primaria di eventi aterosclerotici in pazienti con diabete di tipo 2: uno studio controllato e randomizzato

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

Numerosi studi hanno dimostrato che la terapia con aspirina è una valida strategia nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari. Le linee guida (*American Diabetes Association*) raccomandano l'uso di aspirina per la prevenzione primaria e secondaria in soggetti con fattori di rischio per patologie coronariche; in particolare, i pazienti diabetici sono considerati buoni candidati alla terapia con aspirina. I dati clinici a disposizione sull'uso di aspirina in prevenzione primaria nei pazienti diabetici sono, tuttavia, ancora limitati.

Lo studio clinico JPAD (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*), qui presentato, ha valutato l'efficacia della terapia con aspirina a basse dosi (81 o 100 mg/die) nella prevenzione primaria di eventi aterosclerotici in pazienti con diabete di tipo 2, senza documentata patologia cardiovascolare.

Si tratta di uno studio controllato prospettico, randomizzato, in aperto con la misurazione dell'end point in cieco. I pazienti sono stati arruolati tra Dicembre 2002 e Maggio 2005 e randomizzati ad aspirina 81-100 mg/die o al braccio che non assumeva il farmaco; il follow-up è stato proseguito fino ad Aprile 2008. I criteri di inclusione sono stati: 1) diagnosi di diabete di tipo 2; 2) età compresa tra 30 e 85 anni; 3) capacità di fornire il consenso informato. I criteri di esclusione erano: 1) elettrocardiogramma con segni di depressione su base ischemica del tratto ST, sopraslivellamento del tratto ST, onda Q patologica; 2) anamnesi positiva per patologia coronarica confermata dalla coronarografia; 3) anamnesi positiva per patologie cerebrovascolari; 4) anamnesi positiva per patologie aterosclerotiche in terapia medica; 5) fibrillazione atriale; 6) gravidanza; 7) terapia antiaggregante o antitrombotica; 8) anamnesi positiva per ulcera gastrica o duodenale; 9) disfunzione epatica o renale grave; 10) allergia all'aspirina.

L'end point primario, definito come ogni evento aterosclerotico, era di tipo composito (morte improvvisa; morte per cause coronariche, cerebrovascolari e aortiche; infarto miocardico non fatale; angina instabile; stroke non fatale di tipo emorragico o ischemico; attacco ischemico transitorio; arteriopatia non fatale aortica e periferica). Gli end point secondari erano rappresentati dai singoli end point primari e dalla combinazione degli end point primari e della mortalità per qualsiasi causa. Per il calcolo della numerosità del campione, è stata stimata l'incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari nei pazienti diabetici giapponesi, risultata di 52 eventi ogni 1000 pazienti per anno e quindi il calcolo del numero di pazienti da reclutare nello studio per evidenziare il 30% del rischio relativo di riduzione di ogni evento aterosclerotico in seguito all'assunzione di aspirina, nei due anni di arruolamento ed i tre anni di follow up, ha portato a quantificare in 2450 il numero dei pazienti da reclutare.

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi omogenei (n=1262 gruppo aspirina vs n=1277 gruppo di controllo); al termine dello studio sono stati rilevati complessivamente 154 eventi aterosclerotici, definiti come uno qualsiasi degli eventi considerati nell'end point primario. L'incidenza dell'end point primario non mostrava differenze statisticamente significative nel gruppo trattato con aspirina (68 eventi, 5.4%) rispetto al gruppo di controllo (86 eventi, 6.7%) (HR, 0.80; 95% CI 0,58-1,10, p=0.16). L'end point combinato di eventi coronarici fatali e cerebrovascolari fatali è stato osservato in 1 paziente del gruppo trattato con aspirina (stroke) ed in 10 pazienti del gruppo di controllo (5 casi di infarto miocardico fatale e 5 di stroke fatale) (HR, 0.10; 95% CI 0,001-0,79; p=0.0037). Non sono state rilevate differenze significative fra i due gruppi per quanto riguarda gli altri end point secondari.

L'analisi per sottogruppi ha rivelato che tra i pazienti >65 anni, il trattamento con aspirina determinava una riduzione statisticamente significativa degli eventi aterosclerotici rispetto al

controllo. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'analisi degli altri sottogruppi (uomini e donne; presenza o no di ipertensione; fumatori o ex-fumatori e non fumatori; normolipidemicici o dislipidemicici).

Gli eventi avversi rilevati sono stati soprattutto episodi emorragici, con 12 eventi seri di sanguinamenti gastrointestinali nel gruppo trattato con aspirina e 4 nel gruppo di controllo ed emorragie retiniche in 8 pazienti trattati con aspirina e in 4 pazienti del gruppo di controllo. Inoltre, 13 pazienti trattati con aspirina hanno manifestato sanguinamenti di minore entità.

L'uso di aspirina a basse dosi in prevenzione primaria in pazienti con diabete di tipo 2, senza documentata patologia cardiovascolare, non dimostra un'efficacia significativa nella profilassi di eventi aterosclerotici (coronarici, cerebrovascolari e vascolari periferici). Tuttavia, l'incidenza di eventi fatali coronarici e cerebrovascolari, definita come end point secondario, è stata significativamente ridotta nel gruppo di pazienti trattati con aspirina.

Inoltre, nel sottogruppo di pazienti >65 anni, il trattamento con aspirina ha ridotto del 32% il rischio relativo di ogni evento aterosclerotico. Questi benefici sulla mortalità erano accompagnati da un lieve aumento di eventi avversi gravi (sanguinamento gastrointestinale), senza tuttavia eventi emorragici fatali o emorragie cerebrali.

Il limite principale dello studio, rilevato sia dagli autori stessi che dall'editoriale di accompagnamento, risiede nel fatto che l'incidenza degli eventi attesi descritti come end point primario (cioè ogni evento cardiovascolare) è stata di molto inferiore a quanto atteso: la stima calcolata a priori era, infatti, di 52 eventi per 1000 pazienti giapponesi diabetici, mentre gli eventi registrati nello studio clinico sono stati 13.6 ogni 1000 pazienti nel gruppo trattato con aspirina e 17 nel gruppo di controllo. Questo suggerisce che la popolazione studiata presentava un rischio cardiovascolare basale molto basso e quindi i risultati non sono estensibili alla popolazione generale. Inoltre, nell'ambito dell'editoriale, viene rilevato che l'epidemiologia delle patologie cardiovascolari nella popolazione giapponese è diversa rispetto a quella delle popolazioni occidentali, con una maggiore incidenza di stroke emorragici ma minore di patologie coronariche. Vengono riportati anche i risultati di una metanalisi di studi clinici sull'uso di aspirina in prevenzione primaria, nella quale è stato osservato che l'aspirina riduce il rischio di infarto miocardico, ma non quello di stroke ischemico nell'uomo, mentre nella donna l'aspirina riduce prevalentemente il rischio di quest'ultimo, senza effetti sull'incidenza di infarto miocardico (*JAMA* 295: 306-313, 2006). Lo studio JPAD invece non indica alcuna differenza significativa analizzando i risultati in base al sesso di appartenenza tra il gruppo trattato con aspirina ed il controllo. Nel contesto dell'editoriale, viene sottolineato, infine, come l'osservazione dell'effetto protettivo dell'aspirina nei pazienti >65 anni può essere interessante, anche se la maggior incidenza di sanguinamenti gastrointestinali nel gruppo trattato solleva dubbi sul reale rapporto rischio/beneficio, alla luce anche del noto aumento di rischio di sanguinamento grave presente nei soggetti >70 anni in trattamento con aspirina (*N Engl J Med* 2005; 35: 2373).

Questi risultati devono essere interpretati nel contesto della bassa incidenza di eventi aterosclerotici in Giappone e suggeriscono la necessità di altri studi clinici per valutare l'efficacia dell'aspirina a basse dosi nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2.

**Conflitto di interesse:** diversi autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** aspirina a basse dosi, prevenzione primaria, diabete.

#### **Riferimenti bibliografici**

Ogawa H et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-41.

Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. JAMA 2008; 300: 2180-81.

### **Vitamine C ed E nella prevenzione delle patologie cardiovascolari negli uomini: risultati del trial clinico randomizzato *Physicians'Health Study II***

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Alcuni studi di coorte prospettici e svariate ricerche sperimentali supportano il ruolo delle vitamine C, E e di altre sostanze antiossidanti nella riduzione del rischio di malattie cardiovascolari.

Nonostante i risultati negativi emersi da studi clinici che hanno valutato l'impiego della vitamina E in pazienti con molteplici fattori di rischio cardiovascolari, negli ultimi anni l'uso routinario di complessi vitaminici a fini preventivi è risultato sorprendentemente elevato negli individui in buona salute.

Attualmente esistono pochi trial a lungo termine in prevenzione primaria con vitamina E su soggetti a basso rischio cardiovascolare iniziale e nessuno studio, finora, ha esaminato l'effetto della vitamina C assunta singolarmente sul sistema cardiovascolare, con una limitata presenza di dati soprattutto in soggetti di sesso maschile. Inoltre, a causa della potenziale interazione tra vitamina C e vitamina E, sarebbe importante valutare gli effetti del loro impiego concomitante nelle malattie cardiovascolari.

In considerazione della carenza di conoscenze e dell'attuale dibattito sul ruolo dei complessi vitaminici in prevenzione primaria, è stato disegnato il *Physicians'Health Study II (PHS II)* con l'obiettivo di stabilire se l'assunzione di supplementi di vitamina E e di vitamina C potesse ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in medici di sesso maschile a basso rischio cardiovascolare iniziale per un periodo di follow-up mediano pari ad 8 anni.

Il PHS II, iniziato nel luglio 1997 e concluso il 31 agosto 2007, è un trial clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multifattoriale che ha valutato il profilo rischio/beneficio di vitamina E (alfa tocoferolo sintetico 400 UI/die o suo placebo), vitamina C (acido ascorbico sintetico 500 mg/die o suo placebo) e di un complesso multivitaminico (*Centrum Silver* o suo placebo) nella prevenzione di cancro e malattie cardiovascolari su 14.641 soggetti di età  $\geq 50$  anni. Un quarto componente introdotto alla randomizzazione era il beta-carotene (50 mg/a giorni alterni o suo placebo), la cui somministrazione è stata interrotta nel marzo 2003. Sono stati esclusi dallo studio gli uomini con storia pregressa di cirrosi, epatopatie attive, in terapia con anticoagulanti o affetti da gravi patologie che precludessero la partecipazione al trial.

I 14.641 partecipanti, di cui 7641 provenienti da uno studio precedente denominato PHS I e 7000 nuovi medici, sono stati randomizzati al trattamento in blocchi di 16, stratificati per età, pregressa diagnosi di cancro, pregressa diagnosi di malattie cardiovascolari e, per i 7641 partecipanti al PHS I, sulla base dell'assegnazione alla terapia con beta carotene. Sono stati inclusi nello studio 754 soggetti (5,1%) con patologia cardiovascolare basale (stroke o infarto miocardico non fatale) prevalente alla randomizzazione. La misura di esito primaria corrispondeva ad un end-point di tipo composito costituito dagli eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio non fatale, stroke non fatale, mortalità cardiovascolare).

L'aderenza al trattamento con vitamina E e placebo a 4 anni è risultata pari, rispettivamente, al 78% e al 77% ( $p=0.12$ ) ed al 72% e 70% alla fine del follow-up mediano di 8 anni ( $p=0.004$ ). Per vitamina C e placebo, l'aderenza al trattamento a 4 anni è stata del 78 % in entrambi i gruppi ( $p=0.99$ ) e del 71% alla fine del follow-up ( $p=0.54$ ).

Complessivamente, sono stati rilevati 1245 eventi cardiovascolari maggiori, dei quali 511 infarti miocardici, 464 stroke, 509 decessi per cause cardiovascolari. Durante il periodo di follow-up, il numero complessivo di decessi da tutte le cause è risultato pari a 1661. La vitamina E non ha

mostrato di avere effetto sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo (10.8 vs 10.9 eventi per 1000 anni-persona; HR 1.01; 95% CI 0.90-1.13; p=0.86). Questo risultato non ha subito variazioni tra il periodo di trattamento e quello di follow-up. La vitamina E, inoltre, non ha ridotto l'incidenza di infarto del miocardio (HR 0.90; 95% CI 0.75-1.07; p=0.22), stroke (HR 1.07; 95% CI 0.89-1.29; p=0.45) e mortalità cardiovascolare (HR 1.07; 95% CI 0.90-1.28; p=0.43).

A seguito della somministrazione della vitamina C, non sono stati evidenziati effetti significativi sull'end point primario composito (10.8 eventi per 1000 anni-persona nei trattati con vitamina C vs 10.9 nel gruppo placebo; HR 0.99; 95% CI 0.89-1.11; p=0.91), infarto del miocardio (HR 1.04; 95% CI 0.87-1.24; p=0.65), stroke (HR 0.89; 95% CI 0.74-1.07; p=0.21), mortalità cardiovascolare (HR 1.02; 95% CI 0.85-1.21; p=0.86). Gli effetti misurati non hanno subito modifiche in funzione dei fattori basali di rischio dei pazienti coronarici o altri interventi randomizzati nel PHS II, né sono state individuate interazioni significative tra vitamina C e vitamina E sugli eventi cardiovascolari maggiori. I soggetti che sono stati trattati esclusivamente con vitamina E hanno presentato una frequenza inferiore di infarto del miocardio rispetto ai pazienti trattati con le vitamine E e C placebo (HR 0.74; 95% CI 0.58-0.96), ma nessuna riduzione è stata osservata nel gruppo trattato con entrambe le vitamine attive (HR 0.94; 95% CI 0.74-1.19).

Le vitamine C ed E non hanno ridotto la mortalità cardiovascolare, ma la vitamina E è stata associata ad aumento del rischio di stroke emorragico (HR 1.74; 95% CI 1.04-2.91; p=0.04).

Non sono stati inoltre evidenziati effetti dei supplementi vitaminici su insufficienza cardiaca congestizia, angina e rivascolarizzazione coronarica. Non sono state osservate differenze significative di eventi avversi, quali ematuria, ecchimosi ed epistassi, tra il gruppo dei trattati con le vitamine ed il gruppo placebo.

L'aderenza al trattamento costituisce uno dei potenziali limiti dei trial clinici. Nello studio PHS II, durante il periodo di trattamento e di follow-up fino a 10 anni, l'aderenza è rimasta comunque abbastanza elevata. Sebbene il PHS II, al momento, rappresenti lo studio di durata maggiore sull'impiego di vitamina E e vitamina C in prevenzione primaria, sarebbe stato necessario prolungare ulteriormente il periodo di studio per coprire la finestra critica eziologica o fornire dosi cumulative sufficienti a ridurre l'insorgenza di patologie cardiovascolari.

In conclusione, da quanto emerso dai risultati dello studio a lungo termine PHS II, l'impiego di supplementi di vitamine C ed E non sembra ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori. Questi dati non dimostrano l'utilità di fornire questi supplementi a uomini di mezza età o più anziani per la prevenzione di patologie cardiovascolari.

**Conflitto di interesse:** diversi autori hanno ricevuto finanziamenti da varie ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** vitamine C ed E, prevenzione cardiovascolare primaria, RCT.

#### **Riferimento bibliografico**

Sesso HD et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA 2008; 300: 2123-33.

#### **Trattamento perioperatorio con beta-bloccanti in pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico non cardiaco: una metanalisi**

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

Le linee guida dell'American College Cardiology e dell'American Heart Association raccomandano l'impiego pre-operatorio di beta-bloccanti nella chirurgia non cardiaca. Tuttavia i risultati di alcuni trial clinici non sembrano sostenere questa raccomandazione.

Questa metanalisi è stata disegnata con l'obiettivo di produrre una revisione critica delle evidenze disponibili per accertare l'uso della terapia perioperatoria con beta-bloccanti nei pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico non-cardiaco.

La metanalisi ha incluso studi clinici pubblicati tra gennaio 1966 e maggio 2008, senza restrizioni di lingua, identificati mediante le banche dati PUBMED, EMBASE e Cochrane Library. Sono stati selezionati studi randomizzati e controllati che confrontavano il trattamento con beta-bloccanti (assunti per via endovenosa o orale) con un trattamento di controllo (altri farmaci, placebo o non trattamento), somministrati nel periodo perioperatorio in pazienti affetti o meno da patologie cardiovascolari, sottoposti a chirurgia non cardiaca nei quali fosse possibile valutare esiti di sicurezza ed efficacia al giorno 30 dall'intervento.

Gli esiti di efficacia comprendevano mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non-fatale, stroke non-fatale e insufficienza cardiaca al giorno 30 dall'intervento. Gli esiti di sicurezza includevano la frequenza di eventi avversi perioperatori (bradicardia, ipotensione e broncospasmo).

La metanalisi è stata condotta secondo le linee-guida del "Cochrane Collaboration and the Quality of Reporting of Meta-analyses" utilizzando un software standard (Stata 9.0).

Gli autori hanno identificato 112 studi, dei quali 73 sono stati selezionati per un'analisi dettagliata. Sono stati quindi esclusi 40 studi: 36 non avevano valutato gli esiti di interesse, 1 perché relativo a un piccolo sottogruppo di analisi proveniente da uno studio di coorte più ampio non chirurgico e 3 perché pubblicazioni multiple che utilizzavano uno stesso set di dati. I rimanenti 33 studi rispettavano i criteri di inclusione della metanalisi e comprendevano 12306 pazienti di cui 6311 (51%) pazienti randomizzati al trattamento con beta-bloccanti e 5995 (49%) assegnati al gruppo di controllo. I beta-bloccanti impiegati variavano da studio a studio e le definizioni impiegate per gli esiti di efficacia e sicurezza erano eterogenee. Sulla base delle valutazioni qualitative effettuate, 13 studi sono stati classificati a rischio ridotto di bias mentre i rimanenti a rischio elevato di bias.

Considerando l'intera coorte dei pazienti, la terapia con beta-bloccanti non è risultata associata ad alcuna significativa riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause, di mortalità cardiovascolare o di insufficienza cardiaca, mentre è stata associata ad una riduzione del 35% del rischio di infarto miocardico non fatale (NNT 63; OR 0.65; 95% CI 0.54-0.79) e del 64% di ischemia miocardica (NNT 16; OR 0.36; 95% CI 0.26-0.50). Al contrario è stato riscontrato un aumento del 116% del rischio di stroke non-fatale (NNT 275; OR 2.16; 95% CI 1.27-3.68).

Gli effetti benefici dei beta-bloccanti per taluni esiti sono stati determinati da alcuni trial con elevato rischio di bias. A fronte del non incremento della mortalità per tutte le cause, è stata rilevata una riduzione dell'81% del rischio di infarto del miocardio non fatale (NNT 15) e del 69% del rischio di ischemia miocardica (NNT 9), insieme a nessun effetto benefico sulla mortalità cardiovascolare e l'insufficienza cardiaca.

L'analisi che ha incluso studi a basso rischio bias, invece, ha rilevato un aumento del rischio del 28% (NNH 164; OR 1.27; 95%CI: 1.01-1.61) per la mortalità da tutte le cause e un aumento del rischio del 116% (NNH 275; OR 2.16; 95%CI 1.27-3.68) per lo stroke non fatale, con una riduzione di solo il 28% del rischio di infarto cardiaco non fatale (NNT 80; OR 0.72; 95% CI: 0.59-0.87), del 59% (NNT 23; OR 0.42; 95%CI 0.27-0.65) del rischio di ischemia miocardica e nessun beneficio sugli outcome di mortalità cardiovascolare e insufficienza cardiaca.

Sull'intera coorte, i beta-bloccanti sono stati associati ad un aumento del rischio di bradicardia perioperatoria (OR 3.13; 95% CI 2.51-3.92,  $p < 0,0001$ ), bradicardia perioperatoria che ha richiesto il trattamento (OR 2.74; 95% CI 2.29-3.29), ipotensione perioperatoria (OR 1.69; 95% CI 1.39-

2.05) e ipotensione perioperatoria che ha richiesto il trattamento (OR 1.62; 95%CI 1.44-1.82). Non è stato rilevato aumento del rischio di broncospasmo.

Lo studio POISE (*POISE Study Group. Lancet 2008; 371: 1839–47*) ha sostenuto con i suoi risultati gran parte del peso degli esiti di questa metanalisi. L'analisi di sensibilità, realizzata escludendo i dati dello studio POISE, nei trattati con beta-bloccanti rispetto ai controlli, mostra una riduzione del 53% del rischio di infarto miocardico e del 64% del rischio di ischemia miocardica, senza altri effetti benefici per gli altri esiti di efficacia. Lo studio POISE aveva mostrato una riduzione del 31% nel rischio di infarto miocardico non fatale, a spese di un aumento della mortalità per tutte le cause del 34% e di ictus non fatale dell'89%.

Le evidenze disponibili non sostengono l'uso della terapia con beta-bloccanti per la prevenzione di eventi cardiaci perioperatori nei pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico non cardiaco.

In questi pazienti, i beta-bloccanti sembrano aumentare il rischio di stroke e di mortalità per tutte le cause ma riducono il rischio di infarto del miocardio non-fatale.

In ragione dell'aumento del rischio di stroke, bradicardia e ipotensione, i beta-bloccanti non dovrebbero essere impiegati routinariamente nella pratica clinica come terapia perioperatoria nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico non cardiaco, a meno che i pazienti non stiano già assumendo questi farmaci per patologie definite (insufficienza cardiaca, malattia coronarica o infarto miocardico pregresso).

Nel contesto del commento che accompagna la metanalisi, viene evidenziata la discrepanza tra l'osservazione dell'aumento del 34% della mortalità per tutte le cause nello studio POISE e la riduzione di tale rischio, anche se non significativa, negli studi diversi dal POISE. La differenza potrebbe essere attribuita all'elevata mortalità osservata nei pazienti trattati con beta-bloccanti nello studio POISE (3.1% vs 1.9% negli altri studi) a fronte di una mortalità comparabile nei controlli (2.3% vs 2.5%). In ragione di questi risultati è tuttavia urgente effettuare un'analisi dettagliata delle cause e del tempo relativo al decesso in questi studi, soprattutto nei pazienti trattati con beta-bloccanti. I ricercatori dello studio POISE hanno fatto luce sul problema osservando che le maggiori cause di morte nel loro studio erano rappresentate da ipotensione perioperatoria, bradicardia e stroke, mentre la storia di malattia cardiovascolare era associata ad un aumento del rischio di stroke. L'elevata dose iniziale di metoprololo impiegata nel POISE potrebbe essere alla base di un particolare squilibrio emodinamico, superiore a quello determinato da altri beta-bloccanti e tale da aumentare il rischio di stroke. Quello che è certo è che il rischio di stroke aumenta con l'uso dei beta-bloccanti nello studio POISE. Tale rischio sembra confermato dagli altri studi, benché possibili eterogeneità non rilevate nella metanalisi possano aver giocato a favore di questa conferma.

Solide basi fisiopatologiche sostengono l'impiego dei beta-bloccanti nel periodo perioperatorio per prevenire complicanze cardiache. Al contrario, non è noto un meccanismo in grado di spiegare lo sviluppo di complicanze cerebrovascolari. Poiché la metanalisi ha osservato che il rischio di stroke potrebbe rappresentare un serio problema, tutti i ricercatori coinvolti in studi nei quali sono previste condizioni analoghe sono chiamati a fornire dati relativi a condizioni cliniche e alterazioni emodinamiche perioperatorie che possano spiegare l'insorgenza di queste complicanze. Questi dati rappresenteranno il substrato per la realizzazione di nuove linee guida di trattamento.

**Conflitto di interesse:** uno degli autori dichiara di aver ricevuto compensi per attività di consulenza da parte di numerose aziende farmaceutiche. Non sono stati percepiti da nessuno degli autori compensi specifici per questo studio

**Parole chiave:** beta-bloccanti, trattamento perioperatorio, metanalisi.

### Riferimenti bibliografici

Bangalore S et al. Perioperative  $\beta$  blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61560-3.

Boersma E, Poldermans D.  $\beta$  blockers in non-cardiac surgery: haemodynamic data needed. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61623-2.

### Gingko biloba nella prevenzione della demenza: studio GEM (*Gingko Evaluation of Memory*)

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Gingko biloba è un'erba medicinale ampiamente utilizzata in alcune aree del mondo per i suoi effetti protettivi sulla memoria e sul sistema cognitivo: negli Stati Uniti la spesa generale per l'acquisto di G. biloba supera i 249 milioni di dollari all'anno. Attualmente, non sono disponibili trial clinici adeguatamente disegnati che abbiano valutato la sicurezza e l'efficacia di G. biloba nella prevenzione primaria della demenza.

Durante gli ultimi 10 anni, sono stati iniziati 2 trial clinici a lungo termine, ben disegnati, di cui uno negli Stati Uniti e uno in Europa, sull'efficacia di G. biloba nella prevenzione della demenza (*Vellas B et al. Neurology. 2006; 67:S6-S11*).

Il presente lavoro riporta i risultati del primo trial che è stato completato, lo studio GEM (*Gingko Evaluation of Memory*), un RCT sponsorizzato dal National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) e dal National Institute on Aging of the National Institutes of Health (NIH) con la collaborazione e il supporto di molti altri istituti.

L'obiettivo primario dello studio GEM è stato determinare l'efficacia di 240 mg/die di estratto di G. biloba versus placebo nella riduzione dell'incidenza della demenza da tutte le cause e in particolare del morbo di Alzheimer (MA), in pazienti anziani con funzioni cognitive normali oppure in pazienti con danno cognitivo lieve (MCI, Mild Cognitive Impairment). L'obiettivo secondario era valutare l'effetto di G. biloba sui seguenti end point: declino cognitivo generalizzato, disabilità funzionale, mortalità totale e incidenza di patologie cardiovascolari (definita come l'incidenza combinata di malattia coronarica confermata, angina, stroke, attacco ischemico transitorio, bypass coronarico, angioplastica).

Lo studio, un RCT in doppio cieco, placebo-controllato, è stato condotto in 5 centri universitari americani, tra il 2000 e il 2008, con un follow-up medio della durata di 6.1 anni. Tra settembre 2000 e giugno 2002 sono stati reclutati soggetti di età  $\geq 75$  anni utilizzando le liste elettorali e altre mailing list acquistate da 4 comunità di residenti in città americane

I pazienti risultati eleggibili sono stati 7709; di questi, 4637 sono stati esclusi, i restanti 3072 partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi: il primo (n=1545) trattato con 120 mg di G. biloba 2 volte/die, l'altro (n=1527) randomizzato a placebo.

I criteri di esclusione erano: demenza prevalente (secondo i criteri per la valutazione della demenza del DSM-IV, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>o</sup> Edizione) o con uno score  $>0.5$  nella scala CDR (Clinical Dementia Rating scale), assunzione concomitante di warfarin, di inibitori delle colinesterasi a causa di problemi cognitivi o demenza, riluttanza a sospendere l'assunzione di G. biloba, in specialità OTC, per tutta la durata dello studio, trattamento concomitante con antidepressivi triciclici, antipsicotici o con altri farmaci con effetti psicotropi o colinergici centrali significativi, uso quotidiano di  $>400$  UI di vitamina E associata ad una mancata disponibilità a ridurre l'assunzione dei quantitativi di vitamina, storia di alterazioni della coagulazione, ospedalizzazione per depressione entro l'ultimo anno o terapia elettroconvulsiva nel corso degli ultimi 10 anni, storia di malattia di Parkinson o di assunzione di farmaci antiparkinson, test della tiroide anormali o test di funzionalità epatica superiori di almeno 2 volte rispetto ai valori

normali al basale, livelli di vitamina B12 al basale  $\leq 210$  pg/mL, livelli di ematocrito  $< 30\%$ , conta piastrinica  $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ , malattie connesse a un'aspettativa di vita inferiore a 5 anni, allergia nota a G. biloba.

Al momento dell'arruolamento, ogni paziente è stato sottoposto ad una intera batteria di esami neuropsicologici (NPB) mediante i quali ad ognuno di essi è stato assegnato uno score.

I pazienti per i quali, sulla base di 2 o 3 test (MSE, *Modified mini-mental state examination*; CDR; ADAS-cog, *cognitive subscale of the Alzheimer disease assessment scale*), è stata registrata una diminuzione di tale score di un numero predeterminato di punti, sono stati sottoposti nuovamente all'intero NPB. Inoltre, ai partecipanti allo studio è stato ri-somministrato l'intero NPB in caso di problemi di memoria o cognitivi di nuova insorgenza, di diagnosi di demenza fin dalla prima visita o di prescrizione di farmaci per la demenza quali inibitori della colinesterasi o memantina. I risultati dell'intero NPB e di tutte le valutazioni cliniche sono state poi valutate in cieco rispetto all'assegnazione dei pazienti al gruppo di trattamento. A questo punto, i pazienti che avevano raggiunto l'end point di demenza sono stati sottoposti ad una valutazione neurologica e ad una risonanza magnetica (MRI) allo scopo di confermare la corrispondenza ai criteri clinici di demenza e di analizzare le cause atipiche della patologia. Infine, sono stati ulteriormente analizzati tutti i casi confermati e sono stati classificati i casi di demenza.

L'end point primario di efficacia era la diagnosi di demenza mediante i criteri DSM-IV, diagnosi effettuata da una commissione di esperti clinici utilizzando un processo di valutazione precedentemente verificato in una popolazione simile.

I gruppi di pazienti randomizzati a G. biloba o a placebo presentavano, al basale, caratteristiche molto simili tra loro. L'età media all'inizio dello studio era 79.1 anni, per il 46% donne. Durante lo studio, 523 soggetti hanno sviluppato demenza (246 hanno ricevuto placebo e 277 G. biloba) con il 92% di casi di demenza classificati come MA possibile o probabile o come MA con evidenza di patologie vascolari cerebrali. Sono stati registrati 379 decessi da qualunque causa.

Alla fine del trial il 60.3% dei pazienti attivi stava ancora assumendo il trattamento assegnato: l'aderenza al trattamento non è risultata differente tra i due gruppi. Il tasso di abbandono della terapia e di perdita al follow-up è stato del 6.3% e il profilo di effetti avversi è risultato analogo in entrambi i gruppi. Il tasso generale di demenza è stato, nel gruppo G. Biloba, 3.3 per 100 anni/persona vs 2.9 con placebo. L'hazard ratio (HR) per G. biloba rispetto a placebo per la demenza da tutte le cause è stato 1.12 (95% CI 0.94-1.33;  $p=0.21$ ) mentre per il MA è stato 1.16 (95% CI 0.97-1.39;  $p=0.39$ ). G. biloba inoltre non ha esercitato alcun effetto sul tasso di progressione della demenza in pazienti con MCI (HR 1.13; 95% CI 0.85-1.50;  $p=0.39$ ).

Il tasso di mortalità è risultato analogo in entrambi i gruppi di trattamento (HR 1.04; 95% CI 0.85-1.26;  $p=0.72$ ). Infine, tra i due gruppi non sono state registrate differenze nell'incidenza di malattia cardiaca coronarica (infarto del miocardio, angina, angioplastica, by-pass coronarico) o di stroke.

Un potenziale limite del trial consiste nel fatto che, poiché il periodo che intercorre tra gli iniziali cambiamenti cerebrali e il riscontro clinico della demenza è abbastanza lungo, è possibile che qualche effetto dell'estratto di G. biloba, positivo o negativo, potrebbe necessitare di un periodo di tempo maggiore per manifestarsi. Nonostante ciò, comunque, lo studio GEM rappresenta il trial condotto in prevenzione di durata maggiore.

In questo trial clinico randomizzato, 3069 pazienti anziani con funzione cognitiva normale o deficit lieve hanno ricevuto una formulazione standardizzata di estratto di G. biloba con quantità ben specificate di principio attivo ad un dosaggio basato sulla dose più alta riportata in letteratura. L'estratto utilizzato è tra i meglio caratterizzati ed è quello per il quale sono disponibili il maggior numero di dati di efficacia. Pertanto, i risultati ottenuti sono applicabili a tutti gli altri estratti di G. biloba.

I risultati ottenuti da questo studio suggeriscono che G. biloba alla dose di 120 mg 2 volte/die non risulta efficace nella riduzione del tasso di incidenza di demenza da tutte le cause e dell'incidenza di MA in pazienti anziani con funzioni cognitive nella norma o con MCI.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che, nonostante 20 anni di ricerche sugli estratti standardizzati di G. biloba, rimangono ancora notevoli incertezze relativamente ai suoi effetti farmacologici e clinici. Lo studio GEM aggiunge alle già esistenti evidenze che l'estratto di G. biloba, nel modo in cui è utilizzato generalmente, non è in grado di prevenire la demenza in individui con o senza compromissione della sfera cognitiva e non è efficace nel trattamento del MA. Per quanto riguarda la prevenzione dello stroke o la minimizzazione dei danni che ne conseguono, le poche evidenze disponibili sono vaghe e contraddittorie.

Gli utilizzatori di G. biloba non dovrebbero aspettarsi risultati soddisfacenti dall'uso di quest'estratto. Tuttavia, i potenziali effetti avversi dell'estratto di G. biloba spiegano il motivo per cui è inammissibile raccomandare un farmaco o un nutraceutico in assenza di evidenze di efficacia semplicemente perché potrebbe apportare qualche beneficio e sembrare inizialmente innocuo.

**Conflitto di interesse:** uno degli autori ha dichiarato di avere ricevuto sovvenzioni da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** Ginkgo biloba, demenza, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

DeKosky ST et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia. JAMA 2008; 300: 2253-61.

Schneider LS. Ginkgo biloba extract and preventing alzheimer disease. JAMA 2008; 300: 2306-08.

### Terapia cognitivo-comportamentale, sertralina o la loro associazione nell'ansia in età pediatrica

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

I disturbi d'ansia sono delle condizioni psichiatriche frequenti nei bambini e adolescenti, che si ripercuotono sfavorevolmente sulle relazioni familiari e sociali. Trattamenti di dimostrata efficacia in questi disordini comprendono la terapia cognitivo-comportamentale e gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI). Tuttavia, mancano studi di confronto tra queste terapie, sia da sole che in associazione.

Il *Child-Adolescent Anxiety Multimodal Study* è stato disegnato nel tentativo di colmare queste lacune.

Lo studio, un trial randomizzato multicentrico, si è articolato in 2 fasi ed ha coinvolto bambini ed adolescenti di 7-17 anni affetti da disturbi d'ansia da separazione, ansia generalizzata o fobia sociale (secondo il DSM-IV). Tra i criteri di inclusione sono stati considerati anche un  $QI \geq 80$  e la coesistenza di disordini psichiatrici di minore gravità. Sono stati esclusi i bambini con condizioni cliniche instabili, in trattamento con farmaci psicoattivi o stimolanti, con disturbi psichiatrici che rendevano difficile la partecipazione allo studio o che esponevano a un rischio acuto per se e per gli altri, i bambini che si rifiutavano di andare a scuola a causa dell'ansia e che non avevano risposto a precedenti trattamenti con SSRI o terapia cognitiva. La fase 1 dello studio è stata caratterizzata da un trial di 12 settimane nel quale sono state messe a confronto terapia cognitivo-comportamentale, sertralina e la loro associazione verso placebo. La fase 2 era un'estensione in aperto dello studio precedente, della durata di 6 mesi, rivolta ai pazienti in cui è stata riscontrata una risposta nella fase 1.

Dal dicembre 2002 al maggio 2007 sono stati contattati 3066 pazienti, di cui 488 sono stati randomizzati a ricevere 14 sessioni di terapia comportamentale, sertralina (fino a 200 mg/die), la loro associazione o un placebo per 12 settimane.

Obiettivi dello studio erano il confronto in termini di efficacia dei tre trattamenti attivi verso placebo, il confronto tra l'associazione di sertralina e terapia comportamentale verso i trattamenti da soli e la valutazione di sicurezza e tollerabilità di sertralina verso placebo.

La percentuale di bambini classificati come 1 (molti migliorati) o 2 (migliorati) secondo la *Clinical Global Impression-Improvement scale* a 12 settimane è stata 80,7% (95% CI 73,3-86,4) nel gruppo che riceveva la terapia combinata, 59,7% (51,4-67,5) nel gruppo che riceveva la terapia cognitiva, 54,9% (46,4-63,1) nel gruppo che riceveva sertralina e 23,7% (15,5-34,5) nel gruppo che riceveva il placebo. Ogni trattamento attivo è stato superiore al placebo come di seguito indicato: terapia combinata verso placebo  $p < 0,001$ ; terapia cognitiva verso placebo  $p < 0,001$  e sertralina verso placebo  $p < 0,001$ . La terapia combinata è risultata superiore sia alla sola sertralina (OR 3,4; 2,0-5,9;  $p < 0,001$ ) che alla terapia cognitiva (OR 2,8; 1,6-4,8;  $p = 0,001$ ), mentre non è stata riscontrata una differenza significativa tra sertralina e terapia comportamentale ( $p = 0,41$ ).

Dei 488 pazienti arruolati, 11 hanno interrotto il trattamento, ma sono stati ugualmente inclusi nella valutazione, mentre 46 hanno interrotto il trattamento e non sono stati inseriti. I pazienti sottoposti a terapia cognitiva erano meno propensi ad interrompere il trattamento rispetto a quelli che assumevano sertralina (OR 0,33; 0,13-0,87;  $p = 0,03$ ) o placebo (OR 0,24; 0,09-0,67;  $p = 0,006$ ).

La maggior parte delle interruzioni (75,4%) era attribuibile a cause diverse dagli eventi avversi; delle 14 interruzioni attribuite ad eventi avversi (cefalea, gastralgia, tremore, peggioramento dei sintomi psichiatrici, agitazione, disinibizione, iperattività, autolesionismo ed ideazione omicida), 11 si sono verificate nel gruppo trattato con sertralina o placebo. Nel periodo dello studio, sono stati registrati 3 eventi avversi gravi, di cui uno correlato al trattamento con sertralina (peggioramento comportamentale). La percentuale di eventi avversi, comprese le ideazioni suicide ed omicide, non è stata superiore con sertralina rispetto a placebo. Nessun bambino ha tentato il suicidio e, tra i bambini sottoposti a terapia cognitiva, sono stati riscontrati meno casi di insonnia, astenia, sedazione ed irrequietezza rispetto a quelli trattati con sertralina ( $p < 0,05$ ).

Secondo questo studio, i 3 trattamenti attivi valutati sono risultati efficaci nel breve termine rispetto a placebo nei bambini affetti da disturbi d'ansia e la risposta migliore è stata ottenuta con la terapia combinata che rappresenta, quindi, l'opzione più vantaggiosa per un outcome positivo, probabilmente per un effetto additivo o sinergico dei 2 tipi di intervento.

**Parole chiave:** sertralina, disturbi d'ansia, età pediatrica.

#### Riferimento bibliografico

Wakup JT et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008; 359: 10.1056/NEJMoa0804633.

#### Potenziali rischi delle medicine complementari alternative nei pazienti con HIV

A cura delle Dott.sse Francesca Parini e Laura Franceschini

È ben documentato l'uso di medicine complementari alternative (*Complementary Alternative Medicines*, CAM) in pazienti con patologie croniche, con comorbidità sia di carattere fisico che psicologico.

La stima della prevalenza d'uso di CAM nei pazienti HIV-positivi varia, a seconda dei criteri di inclusione, dal 16% al 95% nei diversi studi pubblicati. Alcuni lavori indicano come le CAM possano apportare dei benefici in pazienti HIV-positivi. Per esempio, è stato dimostrato che supplementi multivitaminici riducono il rischio di progressione della malattia e di morte in donne

gravide infettate con HIV in Tanzania; inoltre, soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito, i soggetti HIV-positivi possono non aver accesso ai farmaci antivirali (*AntiRetroViral*, ARV), potendo così utilizzare solo CAM. Generalmente le CAM vengono utilizzate dai pazienti HIV-positivi per alleviare i sintomi legati alla malattia, per contrastare gli effetti collaterali della terapia ARV e per aumentare il senso di speranza. È noto, tuttavia, che le CAM non sono prive di rischi nei pazienti in trattamento farmacologico sistemico.

La terapia standard in pazienti HIV-positivi comporta l'uso di una combinazione di ARV in modo da instaurare la cosiddetta Highly Active ARV Therapy (HAART). LA HAART consta generalmente di una combinazione tra due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) associati ad un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) o ad un inibitore delle proteasi (PI). Sia i farmaci NNRTI che gli PI sono metabolizzati dal sistema epatico dei CYP e quindi l'uso di CAM può richiedere particolare attenzione a causa delle potenziali interazioni a livello metabolico.

Questo studio prende in esame la prevalenza d'uso di CAM in un campione di pazienti HIV-positivi afferenti a tre diverse cliniche di Londra, in trattamento con HAART e quantifica il rischio di potenziali interazioni serie e di eventi avversi associato all'uso di CAM. Ai pazienti randomizzati è stato consegnato un questionario ed i questionari restituiti compilati in modo completo sono stati analizzati per valutare il verificarsi di eventuali interazioni con farmaci e di eventi avversi. Gli effetti valutati sono stati: potenziali modificazioni clinicamente significative della concentrazione sierica dei farmaci ARV, un'inappropriata stimolazione del sistema immunitario, rischio di epatotossicità e modificazioni dei fattori di coagulazione.

Nello studio sono stati inclusi i questionari di 293 pazienti. I risultati hanno dimostrato che il 61% dei pazienti in HAART faceva uso di CAM ed il 35% di trattamenti di tipo fisico; il 27% usava una combinazione dei due trattamenti. In totale, 179 pazienti utilizzavano per via orale 93 diversi rimedi CAM (1 paziente utilizzava 19 rimedi CAM). Le CAM più utilizzate erano in genere supplementi dietetici di varia origine e preparati fitoterapici.

Fra tutti gli utilizzatori di CAM, il 20% è stato avvertito dei potenziali rischi associati al loro uso, mentre al 10% di tutta la coorte di pazienti è stato consigliato di sospenderne l'impiego a causa dei potenziali rischi di serie interazioni con la HAART o a causa degli eventi avversi dei rimedi utilizzati. A 23 dei pazienti ai quali era stato chiesto di sospendere la terapia, ciò era stato fatto a causa del rischio di effetti avversi seri. Queste preoccupazioni riguardavano soprattutto l'uso di Echinacea perchè, a causa degli effetti immunostimolanti, avrebbe potuto aumentare il numero dei linfociti infetti. Otto pazienti utilizzavano preparati a base di aglio e di iperico, in grado di aumentare la funzionalità del citocromo CYP3A4 (che metabolizza i farmaci NNRTI e PI).

Gli autori sottolineano che in questo studio, il 61% dei pazienti utilizzava CAM e che il 20% di questi comprometteva potenzialmente la terapia antivirale utilizzando CAM. Un rischio serio è stato identificato nel 10% dei pazienti, ai quali è stato consigliato di sospendere l'uso di CAM.

**Parole chiave:** fitoterapici, antiretrovirali, interazioni farmacologiche.

#### **Riferimento bibliografico**

Ladenheim D et al. Potential health risks of complementary alternative medicines in HIV patients. *HIV Medicine* 2008; 9: 653-59.

## *- Dispositivi medici in evidenza -*

### **Il polietilene altamente reticolato è sicuro per l'impiego nell'artroplastica totale del ginocchio**

A cura delle Dott.sse Chiara Zoppellaro e Maria Cecilia Giron

L'usura delle protesi di polietilene è la causa principale di insuccesso a lungo termine dell'artroplastica totale del ginocchio (TKA). Inoltre, l'età del paziente influisce significativamente sull'usura delle protesi dal momento che i giovani, per la maggior attività fisica, subiscono precocemente fenomeni di osteolisi. Negli ultimi anni studi su protesi d'anca hanno dimostrato che il polietilene reticolato (XLPE, polietilene cross-linked), stabilizzato termicamente, risulta meno suscettibile all'usura. D'altra parte l'impiego di XPLE nella TKA appare rischioso dal momento che il processo di reticolazione riduce la resistenza alla frattura. Scopo dello studio è stato valutare l'esito clinico e radiografico di pazienti sottoposti a TKA con protesi di PE tradizionale (UHMWPE, polietilene ad elevato peso molecolare) rispetto a quella di XLPE.

Questo studio retrospettivo ha valutato, sia clinicamente che con tre successivi esami radiografici, 200 pazienti americani operati consecutivamente per TKA al Dipartimento di Chirurgia Ortopedica dell'University of Utah (Salt Lake City, USA). L'inserto tibiale di XLPE (Durasul del Natural knee system, Zimmer Inc., Warsaw, IN, USA) è risultato disponibile commercialmente da febbraio 2001. I primi 100 casi trattati con XLPE sono stati confrontati con 100 casi trattati immediatamente prima di questa data con UHMWPE, sterilizzata con radiazioni gamma in ambiente di azoto. Il gruppo di pazienti (40 maschi e 60 femmine) con UHMWPE aveva un'età media di 70 anni, un follow-up minimo di 82 mesi, mentre il gruppo (42 maschi e 58 femmine) con XLPE presentava un'età media di 67 anni ed un follow-up minimo di 69 mesi. I due gruppi sono risultati paragonabili per diagnosi, mortalità, tipo di intervento e numerosità di individui persi durante il follow-up. Tutte le TKA sono state eseguite dallo stesso chirurgo. Il protocollo post-operatorio prevedeva il divieto di appoggiare il peso sull'arto per sei settimane.

Le analisi radiografiche hanno evidenziato aree di radiotrasparenza in venti pazienti sottoposti a TKA con UHMWPE. Quattro soggetti hanno presentato una perdita della componente tibiale con conseguente reintervento chirurgico. Uno di questi pazienti è stato escluso dallo studio per difetto di fabbricazione della protesi. Nel gruppo trattato con XLPE si sono verificati solo due casi con radiotrasparenza. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nel numero di revisioni ( $n_{rev}$ ) per la perdita della componente tibiale ( $n_{rev}=3$  nel gruppo con UHMWPE;  $n_{rev}=0$  nel gruppo con XLPE;  $p=0.25$ ). Le revisioni delle protesi di UHMWPE sono state eseguite in due casi dopo 84 mesi ed in un caso dopo 86 mesi. In questo studio non ci sono stati casi di rottura precoce delle componenti protesiche nei due gruppi.

Questi risultati suggeriscono che le protesi di XLPE possono essere impiegate con sicurezza per periodi a medio-termine. I limiti dello studio sono stati: la perdita di circa il 20% di pazienti (residenti a distanze >200 miglia) durante il follow-up, l'assenza di dati su eventuale corrosione o delaminazione dei dispositivi protesici e l'impossibilità di verificare l'aderenza del paziente all'attività fisica permessa.

Un aspetto critico nell'uso di protesi di XLPE è un aumento dello stress da contatto nelle interfacce con potenziale rilascio di frammenti più piccoli ma biologicamente più attivi rispetto ad altri materiali protesici. Inoltre l'aumentata resistenza all'usura adesiva con la comparsa di fenomeni di deformazione plastica di XLPE rispetto alle protesi convenzionali di UHMWPE potrebbe compromettere il meccanismo di chiusura dei componenti modulari. Infine, sebbene la resistenza alla formazione di frattura risulti alta, la resistenza di XLPE alla propagazione della frattura è bassa. Pur essendo questa proprietà a sfavore dell'utilizzo di XLPE in TKA, prove statiche o a fatica su

protesi totali volte a simulare un uso clinico di 20 anni hanno evidenziato l'assenza di rotture.

**Conflitto di interesse:** uno degli autori dichiara di aver ricevuto finanziamenti dalla Zimmer, Inc.

**Parole chiave:** polietilene reticolato, artroplastica, ginocchio.

#### **Riferimento bibliografico**

Hodrick JT et al. Highly crosslinked polyethylene is safe for use in total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2008; 466:2806-12.

#### **Effetti dell'uso prolungato delle tienopiridine dopo impianto di stent medicati: dati dal Taxus Landmark Trials**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Le attuali linee guida raccomandano l'uso di una tienopiridina per un anno, allo scopo di ridurre il rischio di trombosi dopo impianto di stent medicati (drug-eluting stent, DES) in pazienti non ad alto rischio di sviluppare emorragie. Tuttavia, l'uso cronico di tienopiridine è costoso ed associato ad un rischio di sanguinamenti maggiori pari a circa 1% l'anno.

Non sono stati effettuati trial randomizzati per determinare la durata ottimale di una duplice terapia antiaggregante dopo impianto di stent. Un'analisi del database Duke ha suggerito che la mortalità e l'incidenza di infarto miocardico a 2 anni dall'impianto di stent medicati (ma non dopo stent metallico) si riducevano nei pazienti che avevano assunto tienopiridine per 6 mesi o 1 anno rispetto ai non trattati (*Eisenstein EL. JAMA 2007; 297: 159-168*); tuttavia, in questo studio non è stata valutata l'insorgenza di trombosi dello stent (TS).

D'altra parte, in un ampio studio multicentrico europeo è stato osservato che, in pazienti con stent medicati, l'interruzione della terapia con tienopiridine dopo 6 mesi non rappresentava un fattore di rischio di sviluppare una trombosi dello stent.

Questi risultati contrastanti possono riflettere i limiti insiti negli studi osservazionali retrospettivi, come la variabilità nelle caratteristiche dei pazienti, negli end point, nella definizione, nel monitoraggio incompleto e nell'identificazione degli eventi avversi.

Per superare molti di questi limiti, è stata effettuata un'analisi dei dati relativi all'uso prolungato di tienopiridine provenienti da trial randomizzati in doppio cieco sul DES Taxus.

Per ottenere una coorte uniforme sono stati utilizzati i database dei trial TAXUS-II SR, TAXUS-IV e TAXUS-V, in cui 2.736 pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 a ricevere lo stent Taxus oppure uno stent metallico.

Si ritenevano adatti all'arruolamento i pazienti con patologia ischemica pressoché stabile, che erano eleggibili per impianto di stent in singole lesioni primarie non complesse a livello delle arterie coronarie native (diametro del vaso di riferimento 2,25-4,0 mm, lunghezza della lesione  $\leq 46$  mm).

Oltre all'uso non definito di aspirina, ogni protocollo prevedeva l'uso di tienopiridine per  $\geq 6$  mesi (preferibilmente clopidogrel); successivamente l'uso prolungato della tienopiridina era a discrezione dell'investigatore. In ogni trial nella scheda era specificato se il paziente stava assumendo una tienopiridina al momento delle dimissioni dall'ospedale, ad 1 mese, a 4 mesi, a 9 mesi e ad 1 anno, in seguito annualmente per 5 anni.

Studi precedenti hanno dimostrato un'aumentata incidenza di trombosi dello stent dopo impianto di DES in pazienti che hanno interrotto la terapia con tienopiridine prima di 6 mesi (*Airoldi F et al. Circulation 2007; 116: 745-54; Ong AT et al. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 2088-92; Jeremias A et al. Circulation 2004; 109: 1930-2*) e le attuali linee guida raccomandano una terapia antiaggregante duplice per 1 anno in pazienti a basso rischio di sanguinamento. Rimane da determinare se un uso prolungato fornisca benefici.

Questa analisi è stata limitata ai pazienti non deceduti, senza infarto del miocardio, rivascolarizzazione del vaso target e trombosi dello stent ad 1 anno, stratificando i pazienti in base al fatto che la tienopiridina fosse stata assunta, o meno, esattamente ad 1 anno (rispettivamente gruppi T+1 anno e T-1 anno).

Sono stati esaminati gli esiti clinici fino all'ultimo follow-up disponibile in ogni trial (5 anni per TAXUS-II SR e TAXUS-IV, mentre 3 anni per TAXUS-V; la durata media del follow-up era 4,3 anni per tutti gli studi). Tutti i pazienti e il personale coinvolto nello studio non erano a conoscenza del tipo di stent utilizzato.

Tutti gli end point sono stati attribuiti da una commissione indipendente che non conosceva il tipo di stent. È stata calcolata la mortalità da tutte le cause. L'infarto miocardico è stato definito come lo sviluppo di una nuova onda Q patologica della durata >0,04 secondi in almeno 2 rilevazioni contigue con un aumento dei livelli di creatina-fosfochinasi MB o, in assenza di onde Q, un aumento dei livelli di creatina-fosfochinasi >2 volte il valore normale con positività per l'isoenzima MB (creatina fosfochinasi >5 volte aumentato dopo intervento di bypass). La rivascolarizzazione del vaso target è stata definita come la rivascolarizzazione ripetuta (dopo intervento percutaneo coronarico o bypass) per ischemia con restenosi angiografica della lesione target oppure una stenosi di diametro >50% in una lesione non target nel vaso target con alterazioni elettrocardiografiche a riposo oppure risultati funzionali positivi oppure soltanto una stenosi di diametro >70% con sintomi ricorrenti. La trombosi dello stent è stata definita come certa o probabile in base ai criteri dell'Academic Research Consortium.

Su 2.376 pazienti randomizzati, ad 1 anno 2.171 soggetti sono risultati senza eventi, di cui 1.141 randomizzati allo stent Taxus e 1.030 a stent metallici. Su 2.171 pazienti senza eventi, 964 (44,4%) stavano assumendo tienopiridine ad 1 anno, di cui clopidogrel in 952 casi (98,8%) e ticlopidina in 12 (1,2%).

Il proseguimento della terapia con tienopiridina non è stato randomizzato ed era più probabile che i pazienti senza eventi che stavano assumendo tienopiridine ad 1 anno fossero diabetici e avessero lesioni più ampie, un numero superiore di stent e una lunghezza totale dello stent superiore rispetto ai pazienti che non assumevano tali farmaci. Tra i due gruppi le altre caratteristiche cliniche e angiografiche basali erano simili, compreso l'uso di aspirina.

L'uso di tienopiridina nel gruppo T+1 anno si riduceva progressivamente ad ogni anno successivo, a tal punto che alla fine del periodo di 5 anni, circa il 57% dei pazienti con stent medicati e metallici stava ancora assumendo tienopiridine. Di contro, nel gruppo T-1 anno, l'uso di tienopiridine aumentava in modo progressivo ad ogni anno successivo, a tal punto che alla fine del periodo di 5 anni, circa il 15% dei pazienti con stent medicati e metallici stava ancora assumendo tienopiridine.

Rispetto ai soggetti che non assumevano tienopiridine, i pazienti con stent Taxus trattati con questi farmaci ad 1 anno sviluppavano un numero inferiore di episodi di trombosi dello stent a 2 anni (0 vs 4 [0,7%] eventi, rispettivamente,  $p=0,07$ ). Su 4 eventi di TS nel gruppo T-1 anno, 3 erano classificati come certi ed 1 come probabile.

Oltre i 2 anni, il numero di episodi di TS nei due gruppi era uguale; a 5 anni un numero inferiore di episodi di TS si è verificato nel gruppo T+1 anno (4 [0,8%] vs 8 [1,4%] eventi, rispettivamente), sebbene tale differenza non fosse statisticamente significativa ( $p=0,43$ ).

Come è accaduto nel gruppo con stent medicati, si è verificato un numero minore di episodi di TS a 5 anni nei pazienti con stent metallici che assumevano tienopiridine ad 1 anno, rispetto ai non trattati (1 [0,2%] vs 3 [0,7%], rispettivamente,  $p=0,59$ ). Tuttavia, a 2 e a 5 anni non sono state osservate differenze statisticamente significative nella mortalità e negli end point compositi (mortalità e infarto miocardico oppure mortalità, infarto miocardico e TS) nei pazienti con stent medicati e metallici che assumevano tienopiridine ad 1 anno rispetto ai non trattati. Non c'erano interazioni significative tra il tipo di stent (Taxus vs metallici) ed uso di tienopiridine ad 1 anno sugli end point individuali di TS e mortalità o su quelli compositi di mortalità e infarto miocardico oppure mortalità, infarto miocardico e TS a 2 e 5 anni ( $p>0,50$ ).

Infine, dopo aggiustamento per le differenze nelle covariate basali, l'uso di tienopiridine ad 1 anno non era un fattore predittivo indipendente di eventi avversi a 2 e 5 anni.

Negli 8 pazienti con stent Taxus non trattati con tienopiridine ad 1 anno in cui si è sviluppata trombosi dello stent, gli episodi di TS si sono verificati tra 410 a 1334 giorni dopo l'impianto dello stent medicato, con un ritardo dall'interruzione della terapia con tienopiridine al TS di  $\geq 228$  giorni in tutti i pazienti. Nei 4 pazienti con stent Taxus che hanno assunto tienopiridine ad 1 anno in cui si è sviluppata trombosi dello stent, 2 pazienti hanno interrotto la terapia con questi farmaci (14 e 244 giorni prima degli episodi di TS) e 2 stavano ancora assumendo il farmaco al momento della TS.

Nonostante questa analisi si sia basata su trial randomizzati e in doppio cieco, eliminando così i bias legati al giudizio soggettivo e garantendo un completo monitoraggio di tutti gli end point in tutti i pazienti, la durata dell'uso delle tienopiridine non era controllata e randomizzata. La somministrazione prolungata di clopidogrel avveniva nei pazienti con maggiore rischio (quelli con diabete) con lesioni più ampie che necessitano di più stent.

Nonostante l'analisi multivariata per tentare di correggere i fattori di confondimento, non è stato possibile aggiustare per fattori non misurati e più sottili che potevano influire sulla durata dell'uso di tienopiridine, come la propensione al sanguinamento o la necessità di interventi chirurgici non cardiaci, dati che di routine non vengono raccolti.

In secondo luogo, sebbene nei trial sul Taxus siano state raccolte informazioni più dettagliate relative alla duplice terapia antiaggregante rispetto a quanto di solito disponibile nei registri osservazionali non controllati, non sono stati valutati in modo prospettico le date esatte della terapia con tienopiridine e le ragioni dell'interruzioni di tale trattamento, nè esattamente a 6 mesi è stato misurato lo stato della terapia con questi farmaci, precludendo la possibile utilità del clopidogrel da 6 a 12 mesi.

In terzo luogo, durante il follow-up c'è la possibilità di crossover tra gruppo T+1 anno e T-1 anno, fenomeno non descritto in precedenza, il che renderebbe più probabile che questa analisi sia più accurata quando applicata agli eventi avversi che si verificano subito dopo la data *landmark*.

In quarto luogo, le informazioni relative agli eventi di sanguinamento non sono state raccolte dopo le dimissioni dall'ospedale, il che rappresenta un fattore importante quando si prende in considerazione il rapporto rischio/beneficio dell'uso prolungato del clopidogrel, in quanto recenti studi hanno chiaramente stabilito che le complicanze di tipo emorragico possono altrimenti controbilanciare i benefici sulla riduzione dell'ischemia.

Infine, i trial sul Taxus hanno escluso molte categorie del "mondo reale", tra cui coloro che ricevono stent per più lesioni, patologie a livello delle biforcazioni, dell'arteria coronaria principale sinistra o trapianto della vena safena, restenosi in stent e infarto miocardico acuto.

I risultati di questa analisi si applicano soltanto all'impianto di stent in lesioni singole primarie nelle arterie coronarie native con cardiopatia ischemica pressoché stabile. Il follow-up per i pazienti con situazioni più complesse, quelli arruolati nel trial TAXUS-V, era disponibile solo a 3 anni. In modo simile, sebbene si tratti di uno dei più ampi studi del suo genere, in questo studio la trombosi dello stent e la mortalità si sono verificate con frequenza relativamente rara, anche a 5 anni.

In conclusione, l'uso di tienopiridine oltre un anno dopo l'impianto di stent medicati può ridurre la trombosi dello stent nel successivo periodo di 12 mesi; tuttavia, dopo impianto di stent medicati o metallici, l'uso prolungato di tienopiridine non previene la mortalità e l'incidenza di infarto miocardico a 2 e 5 anni.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Boston Scientific Corporation.

**Parole chiave:** stent medicati, tienopiridine, analisi di RCT .

## Riferimento bibliografico

Stone GW et al. Effect of prolonged thienopyridine use after drug-eluting stent implantation (from the TAXUS Landmark Trials Data). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1017-22.

## Validità e affidabilità della misurazione automatica e manuale della pressione sistolica digitale nell'arto inferiore ischemico di pazienti diabetici

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La misurazione della pressione sistolica digitale (definita pressione all'alluce, dall'inglese *Toe Blood Pressure-TBP*) riveste un ruolo importante nella diagnosi di una condizione ischemica critica in pazienti diabetici; in particolare, nei pazienti nei quali la pressione alla caviglia non è misurabile in modo corretto a causa della calcificazione dell'arteria oppure è al di sotto di un determinato range. Di solito la misurazione della TBP richiede un laboratorio vascolare, mentre quella alla caviglia può essere effettuata ambulatorialmente. È stato, quindi, sviluppato un nuovo dispositivo automatico per la misurazione della TBP utilizzabile in ambulatori, studi medici, corsie.

Lo studio è stato condotto in Svezia su 16 pazienti (23 gambe) diabetici con arteriopatia periferica (7 avevano una *claudicatio intermittens*) afferenti all'ambulatorio del *Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes* del *Karolinska University Hospital* (n=10, 16 gambe) e del *Department of Medicine* del *Danderyd University Hospital* (n=6; 7 gambe); il suo scopo è stato verificare la validità del dispositivo automatico per la misurazione della TBP confrontando il suo algoritmo (basato sulla valutazione del segnale in uscita dal *Laser Doppler-LD*) con la procedura standard di lettura visiva dei grafici.

Sono stati inclusi pazienti (prevalentemente maschi, n=13; con diabete di Tipo 2, n=14; in trattamento con insulina, n=14; età media 71 anni; livelli medi di emoglobina glicata di 7,1) con ulcerazione ad almeno un piede, presente o pregressa, nei quali non fosse possibile rilevare la pressione alla caviglia. Sono stati usati due dispositivi automatici per la TBP identici (Moor Instruments Ltd, PresTo v2.0) e calibrati tra loro.

I dispositivi consistono di tre parti:

- 1) Un LD con sonda a fibra ottica che, collegato all'alluce, emette ad una lunghezza d'onda vicino alla luce infrarossa ( $\lambda=780$  nm).
- 2) Una pompa pneumatica ed un sistema di controllo connesso ad una cuffia digitale larga 2,5 cm che comprime la base del dito durante l'insufflazione d'aria.
- 3) Il *software* che processa il segnale proveniente dalla sonda e delle unità pneumatiche. Un algoritmo del computer calcola il valore di pressione sistolica che viene visualizzato sul *display*.

I segnali del LD e della pressione sono stati anche registrati su un PC per permettere la lettura visiva dei grafici da parte di 3 esaminatori indipendenti.

Le misurazioni, effettuate da un infermiere appositamente istruito e da un tecnico di laboratorio vascolare, sono state condotte in posizione supina e ad una temperatura ambiente costante. Posizionata la sonda, il piede è stato riscaldato per 10 min e in 10 pazienti la temperatura è stata registrata prima e dopo la misurazione (temperatura media prima della misurazione 29,4°C, range 26,5-32,1°C; temperatura media dopo la misurazione 33,4°C, range 29,8-36,6°C).

Lo stato vascolare della coorte è stato determinato sulla base della media dei valori di TBS di 6 letture visive per ognuno degli esaminatori (18 letture per ogni gamba).

Sono state valutate la variabilità intra- ed inter-osservatore per la lettura visiva e la variabilità a breve termine dei valori ottenuti con l'algoritmo comparando 3 registrazioni successive distanziate tra loro di 2 min; inoltre, è stato effettuato un confronto tra le TBP ottenute con i due metodi di lettura ed un confronto tra il valore reale di TBP (media dei valori ottenuti con i due metodi) e la

differenza tra il valore ottenuto con l'algoritmo e quello con la lettura visiva.

La variabilità media intra-osservatore è stata di  $2,3 \pm 5,5$  mm Hg, mentre quella inter-osservatore è stata di  $3,6 \pm 5,5$  mm Hg.

La TBP media è risultata di  $50,9 \pm 10,9$  mm Hg in seguito alla lettura visiva dei grafici, e di  $56,4 \pm 12,6$  mm Hg (range 20,5-92,2) quando assegnata automaticamente. La variabilità a breve termine è stata rispettivamente di 4,9 mm Hg e 8,1 mm Hg in seguito a lettura visiva o automatica; in quest'ultimo caso la prima e l'ultima lettura non erano significativamente diverse ( $p=0,36$ ). La differenza tra le due letture è risultata inferiore nelle 25 misurazioni in cui la TBP era  $<45$  mm Hg (35,2 mm Hg vs 36,9 mm Hg per algoritmo vs lettura visiva), rispetto ai casi in cui la TBP era  $>45$  mm Hg (68,5 mm Hg vs 58,9 mm Hg per algoritmo vs lettura visiva).

In conclusione, il dispositivo automatico per la TBP è affidabile per misurare bassi valori di pressione e quindi per escludere una grave ischemia degli arti in pazienti diabetici. Dopo aggiustamenti dell'algoritmo il dispositivo appare realmente accettabile nell'intero range di TBP. Inoltre, gli autori concludono che la TBP si dimostra meno soggetta a variabilità intra- ed inter-osservatore rispetto alla pressione alla caviglia.

**Conflitto d'interesse** uno degli autori dichiara di lavorare presso la Moor Instruments che ha sviluppato il dispositivo; gli altri di aver ricevuto finanziamenti da varie case farmaceutiche.

**Parole chiave:** pressione sistolica digitale, Laser Doppler, ischemia della gamba.

#### Riferimento bibliografico

Pahlsson HI et al. The validity and reliability of automated and manually measured toe blood pressure in ischemic legs of diabetic patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 576-81.

### L'uso di cateteri trattati con rifampicina e miconazolo riduce l'incidenza di batteriemie correlate a cateteri femorali giugulari

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

L'uso di cateteri trattati con rifampicina e miconazolo (RMC), pur riducendo l'incidenza di batteriemie catetere-correlate (CVCRB), non è universalmente accettato, prevalentemente per due motivi: 1) il costo più elevato rispetto ai cateteri standard (SC); 2) le linee guida del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), pubblicate nel 2002, sconsigliano l'uso per breve periodo di cateteri trattati con soluzioni antimicrobiche o antisettiche, se non quando la frequenza di CVCRB supera il limite massimo posto dalla singola istituzione.

Studi precedenti condotti dallo stesso gruppo hanno evidenziato una più alta incidenza di CVCRB per l'accesso femorale e l'accesso giugulare rispetto ad altri accessi venosi (*Lorente L et al. Crit Care* 2005; 9: R631-5; *Lorente L et al. Intensive Care Med* 2007; 33: 1071-5).

Obiettivo di questo studio è stato quindi determinare l'incidenza di CVCRB associata all'uso di RMC o SC in pazienti con accesso femorale e giugulare.

Si tratta di uno studio di coorte condotto in un'unità di terapia intensiva polivalente (24 letti) dell'Ospedale Universitario delle Canarie (Tenerife, Spagna), in cui sono stati reclutati tutti i pazienti che, dal 1 Giugno 2006 al 30 Settembre 2007, sono stati sottoposti a cateterizzazione venosa femorale e giugulare.

Sono stati utilizzati cateteri Multistar, trattati su entrambi le superfici con rifampicina e miconazolo (RMC) e cateteri Arrow, cateteri standard non rivestiti con antimicrobici (SC); in entrambi i casi si tratta di cateteri a 3 lumi in poliuretano. La decisione di usare un RMC o un SC è stata presa dal medico.

La CVCRB è stata definita in accordo ai seguenti criteri: risultato positivo di emocolture ottenute da vena periferica, segni di infezione sistemica (febbre, brividi e/o ipotensione), nessuna causa apparente di batteremia eccetto il catetere, colonizzazione della punta del catetere con lo stesso microrganismo (con crescita significativa di un microrganismo, definita come determinazione di >15 CFU della stessa specie trovata nell'emocolture, con identica sensibilità agli antimicrobici). La diagnosi di CVCRB è stata fatta da un gruppo di esperti in cieco verso il tipo di catetere.

Sono stati utilizzati 184 cateteri femorali, di cui 73 RMC (59,77 ±17,71 anni, 47 maschi – 64,4%) e 111 SC (58,05 ±16,48 anni, 78 maschi – 70,3%) e 241 cateteri giugulari, di cui 114 RMC (64,10 ±14,57 anni, 75 maschi – 65,8%) e 127 SC (65,04 ±14,23 anni, 80 maschi – 63,0%); i pazienti dei diversi gruppi presentavano caratteristiche cliniche simili.

L'incidenza di CVCRB è stata inferiore con RMC rispetto a SC, sia nel gruppo con accesso femorale (0 vs 8,62 casi per 1000 cateteri/die, OR 0,13, 95% CI 0,00-0,86, p=0,03), sia nel gruppo con accesso giugulare (0 vs 4,93 casi per 1000 cateteri/die, OR 0,13, 95% CI 0,00-0,93, p=0,04).

I microrganismi più frequentemente responsabili di CVCRB sono stati l'*Enterococcus faecalis* (n=3) e lo *Staphylococcus epidermidis* (n=5), rispettivamente per l'accesso femorale e per quello giugulare.

Le linee guida del CDC del 2002 raccomandano l'inserimento di cateteri venosi centrali nella succlavia per ridurre il rischio di infezioni; in questo studio si evidenzia come l'uso di RMC possa ridurre l'incidenza di CVCRB tra i pazienti con catetere femorale e giugulare, portandola a valori simili a quella tra i pazienti con catetere inserito nella succlavia. Gli autori propongono quindi l'uso di SC nella succlavia e di cateteri trattati con antibiotici nella femorale e nella giugulare.

In conclusione, i cateteri trattati con rifampicina e miconazolo sono associati ad una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di batteriemie catetere-correlate in pazienti che utilizzano per brevi periodi cateteri con accesso femorale e giugulare.

**Parole chiave:** cateteri trattati con rifampicina e miconazolo, batteremie, studio di coorte.

#### **Riferimento bibliografico**

Lorente L et al. The use of rifampicin-miconazole-impregnated catheters reduces the incidence of femoral and jugular catheter related bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2008 ; 47: 1171-5.

## **CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](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 Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Chiara Zoppellaro (Università di Padova)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [sif@unito.it](mailto: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](mailto: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](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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.