

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Sostenuto stato libero da attività di malattia in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente trattati con compresse di cladribina nello studio CLARITY: un'analisi post-hoc e di sottogruppo**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/130420> 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 77 del 01.04.2011**

---

**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

- Effetti a lungo termine della riduzione glicemica intensiva su esiti cardiovascolari
- Ruolo di olmesartan nel ritardare o prevenire la microalbuminuria nel diabete di tipo 2
- Irbesartan in pazienti con fibrillazione atriale
- Concentrazione di proteina C reattiva e benefici vascolari della terapia con statine: un'analisi di 20.536 pazienti nell'*Heart Protection Study*
- Paracetamolo in gravidanza e rischio di asma nella prole: una revisione sistematica con metanalisi
- Efficacia del trattamento farmacologico nel disturbo d'ansia generalizzato: i risultati di una revisione sistematica con metanalisi
- Sostenuto stato libero da attività di malattia in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente trattati con compresse di cladribina nello studio CLARITY: un'analisi *post-hoc* e di sottogruppo
- Alemtuzumab vs interferone beta-1a nella sclerosi multipla recidivante-remittente precoce: un'analisi *post-hoc* e per sottogruppi degli outcome di efficacia clinica
- L'evoluzione del trattamento della sclerosi multipla: nuove terapie e nuovi criteri di efficacia

**- Dispositivi medici in evidenza –**

- Rivascolarizzazione multivasale vs singolo vaso in pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST e malattia multivasale nell'era degli *stent* medicati
- Valutazione di un sistema di sorveglianza della sicurezza dei dispositivi medici: il *Data Extraction and Longitudinal Trend Analysis system (DELTA) network study*

**Effetti a lungo termine della riduzione glicemica intensiva su esiti cardiovascolari**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Lo studio clinico ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) (vedi [SIF-Farmaci in Evidenza n. 8 del 15-02-2008](#); [SIF-Farmaci in Evidenza n. 17 del 01-07-2008](#); [SIF-Farmaci in Evidenza n. 62 del 15-07-2010](#)) è stato disegnato per determinare se la strategia basata sulla riduzione dei valori di emoglobina glicata (ad esempio a valori <6%) possa diminuire il rischio di eventi cardiovascolari gravi nei pazienti anziani e di mezza età con diabete mellito di tipo 2, livelli di emoglobina glicata  $\geq 7,5\%$  e fattori di rischio cardiovascolari aggiuntivi.

La presente analisi ha valutato gli esiti cardiovascolari e la mortalità a 5 anni dopo abbassamento glicemico intensivo per un periodo medio di 3,7 anni.

Sono stati reclutati pazienti volontari da 77 centri allocati negli Stati Uniti ed in Canada. I partecipanti, di età compresa tra 40 e 79 anni, con diabete di tipo 2 e pregressa malattia cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascolari aggiuntivi, sono stati randomizzati a ricevere una terapia ipoglicemizzante intensiva (per raggiungere livelli di emoglobina glicata <6%) o una terapia standard (target emoglobina glicata: 7%-7,9%).

Il reclutamento si è svolto in due fasi, cioè da gennaio a giugno 2001 e da febbraio 2003 a ottobre 2005. Il 5 febbraio 2008 (data di transizione) i partecipanti sono stati informati della decisione di interrompere il regime ipoglicemizzante intensivo, dopo un periodo medio di trattamento di 3,7 anni. Di conseguenza, i partecipanti con trattamento intensivo sono stati sottoposti a terapia standard mediante riduzione del numero dei farmaci o delle dosi impiegate. Il periodo di follow-up è stato concluso alla fine del trial (giugno 2009). I dati sugli *outcome* clinici sono stati raccolti e valutati per ulteriori 17 mesi da un comitato centrale.

L'*outcome* primario di tipo composito era costituito da infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, morte da cause cardiovascolari, mentre l'*outcome secondario* comprendeva la mortalità da tutte le cause.

È stata effettuata un'analisi *intention to treat* al fine di descrivere l'effetto sugli esiti cardiovascolari dell'intervento ipoglicemizzante intensivo di durata media di 3,7 anni e seguito da una media di 1,2 anni di terapia standard.

I livelli mediani di emoglobina glicata prima della data di transizione erano pari a 6,4% nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo e 7,5% nel gruppo con terapia standard.

Dopo l'interruzione del trattamento intensivo, a causa della più alta mortalità registrata in questo gruppo, è stato individuato un livello di emoglobina glicata compreso tra il 7% ed il 7,9% per tutti i partecipanti, che sono stati seguiti fino alla fine programmata del trial. In particolare, il livello mediano di emoglobina glicata nel gruppo in trattamento intensivo aumentava da 6,4% a 7,2%. Dopo la data di transizione, l'uso di farmaci ipoglicemizzanti e le frequenze di ipoglicemia severa e altri eventi avversi sono risultati sovrapponibili nei due gruppi.

Prima che il trattamento intensivo fosse sospeso, il gruppo non differiva in maniera significativa dal gruppo in terapia standard nella frequenza della misura di esito primaria (HR 0,90; IC 95% 0,78-1,03;  $p=0,132$ ), ma mostrava un maggior numero di decessi da cause cardiovascolari, seppur non significativamente più alto (HR 1,27; 0,99-1,63;  $p=0,07$ ) ed un minor numero di casi di infarto miocardico non fatale (HR 0,79; 0,66-0,95;  $p=0,01$ ). Questi trend divergenti permanevano durante l'intero periodo di follow-up (HR per mortalità da cause cardiovascolari 1,29, 1,04-1,6;  $p=0,02$ ; HR per infarto miocardico non fatale 0,82, 0,70-0,96;  $p=0,01$ ).

Rispetto alla terapia standard, alla data di transizione, il trattamento intensivo è stato associato ad un tasso di mortalità da tutte le cause più elevato del 21% (HR 1,21; 1,02-1,44;  $p=0,03$ ), che è rimasto pressoché immutato alla fine del trial (HR 1,19; 1,03-1,38;  $p=0,02$ ).

Un totale di 4.733 partecipanti ha ricevuto inoltre trattamenti antipertensivi sia intensivi che standard e 5.518 partecipanti sono stati randomizzati a terapia con una statina più il fenofibrato o placebo. Non sono state individuate interazioni significative tra lo studio relativo all'abbassamento glicemico e quello sul controllo della pressione arteriosa in merito all'*outcome* primario o tra lo studio relativo all'abbassamento glicemico e quello sulla terapia ipocolesterolemizzante in merito all'*outcome* primario o alla mortalità da tutte le cause. Tuttavia, è stata osservata un'interazione sulla mortalità da tutte le cause tra il gruppo con trattamento ipoglicemizzante intensivo ed il gruppo con terapia antipertensiva intensiva sia prima della transizione ( $P=0,03$ ) che alla fine del trial ( $P=0,05$ ). In particolare, questa interazione era caratterizzata da un tasso di mortalità lievemente più elevato nei pazienti trattati simultaneamente con ipoglicemizzanti e antipertensivi in regime terapeutico intensivo (HR 1,45; 1,00-2,12;  $p=0,05$ ), ma non tra quelli assegnati a terapia ipotensiva standard.

I risultati dello studio ACCORD dovrebbero essere interpretati alla luce di alcune caratteristiche specifiche. Per esempio, al fine di raggiungere livelli di emoglobina glicata  $\leq 6\%$ , sono state utilizzate combinazioni multiple di svariati farmaci ipoglicemizzanti in regimi terapeutici non impiegati generalmente nella pratica clinica; di conseguenza non è possibile prevedere se i risultati siano estrapolabili alle normali condizioni di trattamento dei pazienti diabetici. I pazienti con diabete di nuova insorgenza potrebbero inoltre avere una risposta diversa ad una terapia ipoglicemizzante intensiva.

Rispetto alla terapia standard, l'uso di un trattamento ipoglicemizzante intensivo per 3,7 anni, al fine di raggiungere livelli di emoglobina glicata  $< 6\%$ , ha ridotto l'infarto miocardico acuto, ma ha aumentato la mortalità a 5 anni.

Di conseguenza, tale strategia non può essere raccomandata per pazienti ad alto rischio con diabete di tipo 2 avanzato.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da US National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; National Institute on Aging; National Eye Institute; Centers for Disease Control and Prevention e General Clinical Research Centers. Alcuni autori dello studio hanno ricevuto grant da svariate ditte farmaceutiche

**Parole chiave:** controllo glicemico intensivo, esiti cardiovascolari, RCT.

#### Riferimento bibliografico

The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364:818-28.

### Ruolo di olmesartan nel ritardare o prevenire la microalbuminuria nel diabete di tipo 2

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

La microalbuminuria è un indicatore precoce di nefropatia e malattia cardiovascolare nei soggetti diabetici.

Lo studio ROADMAP (*Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) si propone di verificare se gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) ritardino o prevenano l'insorgenza di microalbuminuria in pazienti affetti da diabete di tipo 2, con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare e normoalbuminuria, come già dimostrato nello studio BENEDICT per gli ACE-inibitori (*Ruggenenti P et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl Med* 2004;351:1941-51).

Lo studio, un RCT in doppio cieco multicentrico (a cui hanno partecipato anche clinici italiani), controllato verso placebo, ha incluso pazienti con diabete di tipo 2, con un ampio *range* di valori pressori.

Sono stati esclusi i pazienti che avevano assunto ACE-inibitori o ARB nei sei mesi precedenti l'inizio dello studio.

Da ottobre 2004 a maggio 2006, 4.449 pazienti (età 18-75 anni) con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a ricevere olmesartan 40 mg/die o placebo per un periodo medio di 3,2 anni. Altri farmaci antipertensivi (eccetto ACE-inibitori o ARB) sono stati utilizzati al bisogno per raggiungere o mantenere valori pressori <130/80 mm Hg.

Dopo una prima fase di screening, l'eleggibilità di ciascun paziente è stata stabilita con una pre-randomizzazione (durata massima di 4 settimane) durante la quale è stata confermata la normoalbuminuria.

L'*obiettivo* primario dello studio è stato il tempo d'insorgenza di microalbuminuria, definita come rapporto tra concentrazioni urinarie di albumina/creatinina >35 nelle donne e >25 negli uomini. In caso di microalbuminuria, il paziente era assegnato a una fase in aperto in cui riceveva olmesartan 40 mg/die. A ciascuna visita di controllo, era prelevato un campione di urine e misurata la pressione sanguigna, per valutare l'eventuale necessità di altri farmaci antipertensivi (non ACE-inibitori e non ARB).

L'*obiettivo* secondario è stato un composito di complicanze cardiovascolari, morte per cause cardiovascolari ed eventi renali.

L'analisi statistica è stata di tipo *intention to treat*.

Relativamente al target pressorio, valori <130/80 mm Hg sono stati raggiunti in circa l'80% dei pazienti che hanno assunto olmesartan e nel 71% di quelli che hanno assunto placebo; la pressione sanguigna misurata in clinica è stata più bassa di 3,1/1,9 mm Hg nel gruppo olmesartan rispetto al gruppo placebo.

Relativamente all'*end point* primario, la microalbuminuria si è manifestata nell'8,2% dei pazienti del gruppo olmesartan (178/2160 pazienti) e nel 9,8% del gruppo placebo (210/2139); il tempo medio di insorgenza di microalbuminuria è stato di 576 giorni nel gruppo placebo e di 722 giorni nel gruppo olmesartan, con un ritardo nel tempo di insorgenza del 23% nel gruppo olmesartan (HR 0,77; IC 95% 0,63-0,94; p=0,01).

Relativamente all'*end point* secondario, i livelli di creatinina sierica sono raddoppiati nell'1% dei pazienti in entrambi i gruppi. Una percentuale leggermente più bassa di pazienti del gruppo olmesartan ha manifestato eventi cardiovascolari non fatali rispetto a placebo (3,6% vs 4,1%; p=0,37), ma il numero di morti per cause cardiovascolari è stato maggiore nel gruppo olmesartan (0,7% vs 0,1%; p=0,01).

La maggior parte delle morti per cause cardiovascolari (12 su 18) si è manifestata in un sottogruppo di 1.104 pazienti che aveva un disturbo coronarico pregresso: 11 pazienti trattati con olmesartan vs 1 con placebo (p=0,02).

Gli eventi avversi correlati al trattamento farmacologico si sono verificati in 255 pazienti (11,4%) trattati con olmesartan e in 166 (7,5%) trattati con placebo (p<0,001). Questa differenza è stata causata in parte dalla maggiore frequenza di ipotensione e vertigini nel gruppo olmesartan rispetto al placebo (rispettivamente 58 vs 6, p<0,001 e 103 vs 61, p=0,001). Un maggior numero di pazienti del gruppo olmesartan ha abbandonato lo studio a causa di episodi di ipotensione sintomatica (10 vs 1).

I risultati dello studio dimostrano che olmesartan ritarda l'insorgenza di microalbuminuria nei soggetti affetti da diabete di tipo 2, anche se non è possibile trarre conclusioni definitive in considerazione della breve durata del *follow-up* e dell'elevato tasso di abbandoni.

Tuttavia, la maggiore frequenza di eventi fatali per cause cardiovascolari nei pazienti con un precedenti disturbi coronarici trattati con olmesartan è causa di preoccupazione.

La perplessità generata dai risultati sul rischio di morte per cause cardiovascolari, si aggiunge a quella derivante dai risultati dello studio ORIENT in cui l'aggiunta di olmesartan al trattamento antipertensivo di base era associata ad un più alto tasso di morti per cause cardiovascolari. Sulla base dei risultati degli studi ROADMAP ed ORIENT, l'FDA sta procedendo ad una revisione dei dati disponibili.

Come evidenziato nell'editoriale di accompagnamento, lo studio ROADMAP non chiarisce le possibili differenze tra olmesartan ed altri farmaci della stessa classe, non associati ad aumentato rischio di mortalità cardiovascolare. Inoltre, essendo le dosi di olmesartan utilizzate in ROADMAP superiori a quelle di altri studi, non è chiaro se il rischio di mortalità cardiovascolare possa essere attribuito a un aumentato effetto ipotensivo del farmaco.

Il fatto che l'FDA, dopo circa 8 mesi, ancora non abbia espresso una decisione finale sul rischio di morte correlata ad olmesartan, lascia adito a ritenere che i benefici di questo farmaco continuino a superare i rischi, anche se nefrologi e cardiologi non concordano sulla posizione da tenere nei confronti di questo farmaco.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Daiichi Sankyo. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto compensi da aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** olmesartan, diabete, microalbuminuria, RCT.

#### Riferimenti bibliografici:

Haller H et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-17.

Ingelfinger JR. Preemptive olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 970-1.

### Irbesartan in pazienti con fibrillazione atriale

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

L'ipertensione è il fattore di rischio più comune per lo sviluppo della fibrillazione atriale le cui complicanze più frequenti comprendono lo stroke e l'insufficienza cardiaca, eventi a loro volta correlati all'ipertensione.

Nello studio ACTIVE I (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) pazienti affetti da fibrillazione atriale, già arruolati in altri due ampi trial paralleli sull'associazione di clopidogrel ed aspirina, sono stati randomizzati nuovamente a irbesartan o a placebo.

I criteri di eleggibilità dello studio comprendevano fibrillazione atriale permanente o almeno due episodi di fibrillazione atriale intermittente nei precedenti 6 mesi. Inoltre, i pazienti inclusi dovevano avere almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età  $\geq 75$  anni, terapia antipertensiva, storia di stroke, TIA o embolia sistemica non a livello del sistema nervoso centrale, frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $< 45\%$ , vasculopatia periferica o un'età compresa tra i 55 e i 74 anni in presenza di diabete mellito o di coronaropatia.

Sono stati esclusi i pazienti in trattamento con clopidogrel o anticoagulanti orali, con diagnosi di ulcera peptica nei 6 mesi precedenti, storia di emorragia intracerebrale, presenza di trombocitopenia o stenosi mitralica.

Come detto, l'ACTIVE I ha reclutato i pazienti che erano stati considerati eleggibili in altri due studi paralleli: l'ACTIVE W nel quale i soggetti erano stati randomizzati a ricevere clopidogrel+aspirina o anticoagulanti orali e l'ACTIVE A nel quale soggetti già in terapia con aspirina 75 o 100 mg/die erano stati randomizzati a clopidogrel 75 mg o a placebo.

Nell'ACTIVE I, 9.016 pazienti (età media 69,6 anni, per il 60,7% di sesso maschile) seguiti per un follow-up medio di 4,1 anni, sono stati randomizzati a irbesartan 150 mg/die per le prime 2 settimane e 300 mg/die in seguito o a placebo.

Sono stati valutati 2 *outcome* coprimari: il primo era un composito di stroke, infarto del miocardio o morte per cause vascolari mentre il secondo comprendeva l'*outcome* primario più l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

I pazienti che presentavano ritmo sinusale al momento della randomizzazione sono stati inclusi in un sottostudio sulla ricorrenza della fibrillazione atriale, monitorata attraverso comunicazioni telefoniche e compilazioni di questionari in due distinti periodi: tra la randomizzazione e i primi 4 mesi e tra il 18° e il 20° mese.

Il primo *outcome* coprimario si è verificato nel 5,4% dei pazienti per 100 anni/persona in entrambi i gruppi (HR per irbesartan 0,99; IC 95% 0,91-1,08, p=0,85). Anche per il secondo *outcome* non è stata evidenziata nessuna differenza significativa tra i gruppi (7,3% per 100 anni/persona con irbesartan vs 7,7% per 100 anni/persona con placebo; HR 0,94; 0,87-1,02, p=0,12).

L'analisi degli eventi ricorrenti che si verificavano nello stesso paziente, ha mostrato piccole differenze per il primo *outcome* (1.100 vs 1.123 eventi; HR 0,97; 0,89-1,07, p=0,58), ma una riduzione significativa per il secondo *outcome* (1.791 vs 1.993 eventi; HR 0,89; 0,82-0,98, p=0,02). L'unico componente che ha mostrato una riduzione significativa con irbesartan è stata la prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (2,7% per 100 anni-persona con il sartano rispetto al 3,2% con placebo; HR 0,86; 0,76-0,98, p=0,02).

È stato osservato un minor numero di casi di stroke, TIA ed embolia sistemica nei trattati con irbesartan rispetto a placebo ed un'analisi *post hoc* del composito di questi eventi è risultata teoricamente significativa (515 vs 584; HR 0,87; 0,77-0,98; p=0,02).

Per quanto riguarda la valutazione della ricorrenza della fibrillazione atriale, tra i 6.926 soggetti che al basale presentavano fibrillazione atriale, al follow-up il ritmo sinusale è stato rilevato nel 10,6% dei pazienti trattati con irbesartan rispetto al 9,7% del braccio placebo (RR 1,10; 0,94-1,28, p=0,26). Tra i 1.730 soggetti in ritmo sinusale al basale, al follow-up la fibrillazione atriale era presente nel 36,8% del gruppo trattato con irbesartan vs il 38,1% del braccio placebo (RR 0,97; 0,85-1,10, p=0,61). Irbesartan non ha ridotto significativamente né il rischio di ospedalizzazione per fibrillazione atriale né il rischio di cardioversione.

Un totale di 185 soggetti che alla randomizzazione erano in ritmo sinusale ha partecipato al sottostudio sulla ricorrenza della fibrillazione atriale (86 trattati con irbesartan e 99 nel gruppo placebo). La fibrillazione atriale si è ripresentata almeno una volta nel 68,6% dei pazienti randomizzati a irbesartan rispetto al 62,6% del gruppo placebo (HR 1,14; 0,80-1,64, p=0,46).

Il tasso di pazienti con una prima ospedalizzazione per eventi cardiovascolari è stato il 40,9% nel braccio irbesartan rispetto al 42,2% con placebo (RR 0,97; 0,92-1,02). Anche il tasso di ospedalizzazione per eventi non cardiovascolari è stato inferiore tra i trattati con irbesartan rispetto a placebo, in modo statisticamente significativo (p=0,004).

Un numero maggiore di soggetti nel braccio irbesartan rispetto a placebo ha abbandonato lo studio a causa di ipotensione sintomatica (127 vs 64, p<0,001). Irbesartan non ha determinato un aumento significativo del numero di pazienti con raddoppio della creatinemia o con incremento dei livelli

di potassio  $\geq 6$  mmol/l. Tuttavia, le disfunzioni renali che hanno causato l'abbandono della terapia sono state più frequenti con irbesartan rispetto a placebo (43 pazienti vs 24,  $p=0,02$ ). Quattro soggetti randomizzati a irbesartan (tre dei quali in trattamento anche con un ACE-inibitore) sono andati incontro a dialisi, rispetto a nessun soggetto nel gruppo placebo.

In pazienti con fibrillazione atriale, la maggior parte dei quali con un'ipertensione ben controllata e per il 60% in trattamento con un ACE-inibitore, l'associazione di irbesartan non ha ridotto il rischio di mortalità da cause cardiovascolari, stroke o infarto del miocardio o di tale *outcome* composito ed ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da due ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** irbesartan, fibrillazione atriale, RCT.

#### Riferimento bibliografico

The ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 928-38.

### Concentrazione di proteina C reattiva e benefici vascolari della terapia con statine: un'analisi di 20.536 pazienti nell'*Heart Protection Study*

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

L'*Heart Protection Study* (HPS) rappresenta il più ampio RCT per valutare i benefici della terapia con statine ed è stato condotto in pazienti a rischio elevato, che hanno manifestato numerosi eventi vascolari maggiori durante il periodo di trattamento.

Utilizzando i dati raccolti nell'HPS, questo studio ha valutato l'ipotesi che gli effetti della terapia con statine differiscono in relazione alle concentrazioni al basale di proteina C reattiva (*C-reactive protein*, CRP) e colesterolo LDL.

Sono stati arruolati 20.536 uomini e donne (tra il 1994 e il 1997), provenienti da 69 ospedali in UK, con età compresa tra 40 e 80 anni a rischio elevato di sviluppare eventi vascolari.

I partecipanti allo studio avevano avuto una diagnosi precedente di malattia coronarica, malattia oclusiva di arterie non coronariche, diabete (tipo I o II), o per individui di sesso maschile di età  $\geq 65$  anni, essere in trattamento con farmaci antipertensivi.

Alla visita di screening iniziale, sono state registrate le informazioni su storia medica passata e altri fattori rilevanti; altezza dei pazienti, peso, pressione sanguigna e un campione di sangue non a digiuno.

La fase di *run-in* consisteva in 4 settimane di placebo seguite da 4-6 settimane di simvastatina alla dose di 40 mg/die. I soggetti che non manifestavano eventi avversi maggiori durante la fase *run-in* e rimanevano arruolabili, sono stati poi randomizzati a ricevere 40 mg/die di simvastatina o placebo, e sono stati seguiti per una media di 5 anni.

La CRP è stata misurata con un saggio ad elevata sensibilità, nei campioni di plasma raccolti e registrati al basale da tutti i soggetti e durante l'ultimo anno di studio da un sottogruppo di partecipanti. Ad ogni visita di follow-up, sono state registrate informazioni su qualsiasi sospetto infarto miocardico, stroke, procedura vascolare o altri eventi avversi gravi (incluso il ricovero per qualsiasi causa). Ulteriori dettagli sono stati forniti dai medici di medicina generale su tutte le segnalazioni che potevano essere correlate ad eventi vascolari, tumori o decessi e dai registri nazionali UK per quanto riguarda i tumori e i certificati delle cause di decesso.



L'end point primario pre-specificato per le analisi di sottogruppo era rappresentato dagli eventi vascolari maggiori, definiti come eventi coronarici maggiori (es. decesso per cause coronariche e infarto miocardico non fatale), stroke (fatale o non fatale) o rivascolarizzazione coronarica o non coronarica.

Durante lo studio, 20.469 soggetti (99,7%) hanno completato il follow-up per la stima sia della mortalità che della morbilità. I pazienti sono stati suddivisi in 6 gruppi in base alla CRP al basale: (<1,25; 1,25-1,99; 2,00-2,99; 3,00-4,99; 5,00-7,99 e  $\geq 8,00$  mg/L) ciascuno con circa 3.000 pazienti (2.091 soggetti non avevano misurato CRP al basale). Gli effetti di simvastatina sull'incidenza di particolari esiti sono stati analizzati con il metodo *log-rank* sia complessivamente che separatamente per ciascun gruppo di CRP basale. Tutti i test statistici sono stati condotti sulla base dell'analisi *intention to treat*.

Complessivamente, la terapia con simvastatina ha evidenziato una riduzione proporzionale significativa del 24% (IC 95% 19-28) nell'incidenza del primo evento vascolare maggiore dopo la randomizzazione [2.033 (19,8%) con simvastatina vs 2.585 (25,2%) con placebo; *event rate ratio* 0,76, IC 95% 0,72-0,81]. Non ci sono evidenze che la riduzione proporzionale di questo end point o nei suoi componenti sia variata in relazione ai livelli basali di CRP ( $p=0,41$ ).

Anche nei soggetti con concentrazioni di CRP al basale inferiori a 1,25 mg/L, gli eventi vascolari maggiori sono risultati significativamente ridotti del 29% [IC 99% 12-43,  $p<0,0001$ ; 239 (14,1%) vs 329 (19,4%)]. Nessuna eterogeneità significativa nella riduzione del rischio relativo è stata osservata nei 4 sottogruppi definiti dalla combinazione delle concentrazioni basali di colesterolo LDL (maggiore-uguale o minore di 3,86 mmol/L) o CRP (maggiore-uguale o minore di 1,6 mg/L) ( $p=0,72$ ). In particolare, è stata osservata una chiara evidenza di beneficio nei pazienti con colesterolo LDL ridotto (<3,86 mmol/L) e CRP ridotta (<1,6 mg/L) con una riduzione del 27% [IC 99% 11-40;  $p<0,0001$ ; 295 (15,6%) vs 400 (20,9%)].

In più di 20.000 soggetti a rischio elevato di sviluppare eventi vascolari, la terapia con statine per 5 anni ha ridotto il rischio di un quarto. Non è stata evidenziata tuttavia una riduzione proporzionale del rischio maggiore in quelli con concentrazione basale di CRP più elevata; nei soggetti con concentrazione basale di CRP <1,25 mg/L, o con concentrazioni basali ridotte sia di colesterolo LDL che CRP, sono state osservate riduzioni significative nel rischio di eventi vascolari maggiori.

Questa analisi presenta diversi punti di forza: 1) l'HPS ha registrato un numero di eventi vascolari maggiori superiore a tutti gli altri studi randomizzati sulla terapia con statine, così da avere potenza statistica sufficiente per rilevare differenze quantitative degli effetti nei differenti sottogruppi; 2) questo studio può valutare gli effetti della terapia con statine attraverso un ampio range di concentrazioni basali di CRP o colesterolo LDL perché i soggetti sono stati arruolati senza limitazioni sui valori di questi parametri; 3) i risultati sono applicabili non solo all'ampio range di soggetti con malattia vascolare pre-esistente arruolati nell'HPS, ma anche ai soggetti che non sapevano di avere una malattia vascolare, poiché i benefici proporzionali della terapia con statine sono altrettanto grandi nella prevenzione primaria.

L'evidenza di questo studio clinico randomizzato su ampia scala non permette di sostenere l'ipotesi che la concentrazione basale di CRP possa modificare i benefici vascolari associati alla terapia con statine.

I risultati di questo studio potrebbero essere applicabili a tutte le statine (non solo a simvastatina) e probabilmente ad un ampio range di soggetti con e senza malattia vascolare pre-esistente.

Il *commentary* dell'analisi condotta dall'*Heart Protection Study Collaborative Group* afferma che lo studio fornisce l'evidenza, in una popolazione a rischio elevato con un ampio numero di pazienti affetti da diabete di tipo II, che la stratificazione dei pazienti in base alle loro concentrazioni di CRP non predice i relativi benefici vascolari di simvastatina.

Questo risultato contrasta con i risultati dello studio JUPITER (*Ridcker et al., N Engl J Med 2008;359:2195-207*), appositamente disegnato per verificare l'ipotesi che pazienti non eleggibili per la terapia con statine sulla base di fattori di rischio tradizionali e livelli di colesterolo LDL normali, ma con elevata CRP, possono beneficiare della terapia con statine (rosuvastatina).

Le ragioni di queste differenze nei risultati possono essere svariate e dipendere da diverse caratteristiche nelle popolazioni che i due studi hanno valutato.

Le evidenze disponibili permettono di affermare che, quando misurata da esperti ed in condizioni appropriate, la CRP è un marcatore poco costoso di infiammazione correlata al rischio cardiovascolare. I pazienti appartenenti a tutte le categorie di concentrazioni basali di CRP e colesterolo LDL definite nello studio HPS possono beneficiare della terapia con simvastatina in termini di riduzione del rischio relativo ed assoluto. Tuttavia, le concentrazioni basali di CRP e colesterolo LDL erano entrambe associate con il tasso assoluto di eventi vascolari. Per esempio, sebbene il tasso più elevato di eventi sia stato osservato in pazienti con valori elevati di colesterolo LDL e CRP, i pazienti che ricevevano simvastatina e che avevano i valori basali di CRP più bassi, avevano il tasso più basso di eventi cardiovascolari, a prescindere dalle concentrazioni basali di colesterolo LDL. Pertanto, sebbene tutti i sottogruppi traessero beneficio dalla terapia con statine, sia le concentrazioni di colesterolo LDL che di CRP erano chiaramente associate con la frequenza di eventi cardiovascolari maggiori.

**Conflitto di interesse:** lo studio HPS è finanziato da: UK Medical Research Council, British Heart Foundation, Merck, Roche Vitamins, GlaxoSmithKline. Il Clinical Trial Service Unit (CTSU) non accetta onorari o altre forme di compenso direttamente o indirettamente dalle aziende farmaceutiche, eccetto che per i rimborsi delle spese per partecipare a meeting. Uno degli autori dello studio e l'autore del commento hanno ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** proteina C reattiva, statine, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Heart Protection Study Collaborative Group. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20536 patients in the Heart Protection Study. *The Lancet* 2011; 377: 469-76.  
Despres JP. CRP: star trekking the galaxy of risk markers. *The Lancet* 2011; 377:441-2.

### Paracetamolo in gravidanza e rischio di asma nella prole: una revisione sistematica con metanalisi

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Come suggerito da diverse evidenze epidemiologiche, l'uso crescente di paracetamolo sembra possa aver contribuito notevolmente all'aumento della prevalenza di asma a livello mondiale negli ultimi 50 anni. Esposizioni a paracetamolo pre-natali, durante l'infanzia, la pre-adolescenza e l'adolescenza e nella vita adulta sembrano, infatti, associate al rischio di sviluppo di asma. In particolare, da una recente metanalisi (*Etminan M et al. Chest 2009; 136:1316-23*) è emerso un aumento del rischio di asma (OR 1,28; IC 95% 1,16-1,41) e di respiro sibilante (1,50; 1,10-2,05) in bambini nati da madri esposte a paracetamolo durante la gravidanza.

Tenendo in considerazione i principali limiti di questa metanalisi (carenza di *end point* specifico sull'uso di paracetamolo in gravidanza, criteri di identificazione di asma e respiro sibilante non omogenei tra i vari studi e risultati non dettagliati) è stata condotta una revisione sistematica con metanalisi di diversi studi sul rischio di asma nei bambini associato a esposizioni prenatali di paracetamolo, al fine di ottenere risultati dettagliati e quantificare il rischio.

La ricerca, eseguita in accordo alle linee guida del *PRISMA statement* (*BMJ* 2009; 339:b2535) su Medline, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews e Cochrane Central Register of Controlled Trial, senza restrizioni di lingua, ha interessato tutti gli studi sperimentali e osservazionali pubblicati tra il 1947 e il 2010 (settembre/ottobre) che avevano valutato come *outcome* primario l'effetto del paracetamolo usato in gravidanza sul rischio di asma e respiro sibilante nella prole.

Sono stati esclusi i lavori pubblicati come revisioni, commenti, editoriali e linee guida, gli studi in cui asma e respiro sibilante non erano *outcome* (primari o secondari) e l'uso di paracetamolo in gravidanza non era considerato né esposizione primaria né secondaria e quelli in cui non erano disponibili i dati grezzi.

E' stata accuratamente esaminata la qualità dei dati grezzi relativi a età, numero assoluto di bambini malati e di donne esposte, periodo e quantità dell'esposizione, qualora riportati.

L'*outcome* primario era rappresentato dalla presenza di asma nell'anno precedente l'intervista e definito come asma in corso.

Su 117 potenziali studi pubblicati, 6 (5 longitudinali di coorte e 1 trasversale) rispondevano ai criteri di inclusione nella metanalisi. I bambini avevano un'età media compresa tra 30 e 84 mesi. L'uso di paracetamolo nel corso della gravidanza è stato raggruppato in un'unica categoria di esposizione temporale per cinque studi, mentre per uno studio è stato suddiviso in due categorie (fase precoce e fase tardiva di gravidanza), di cui la seconda usata nell'analisi.

I bambini nati da madri esposte a paracetamolo, qualunque siano stati le dosi e il periodo di esposizione durante la gravidanza, hanno presentato un rischio maggiore di asma in corso (OR fisso 1,20; 1,11-1,29; OR random 1,21; 1,02-1,44). Rischi analoghi sono emersi dall'analisi di sensibilità condotta dopo esclusione dello studio cross-sectional, i cui dati erano difficili da raggruppare a quelli degli studi di coorte (OR fisso 1,19; 1,10-1,30; OR random 1,22; 1,02-1,44). Non c'era omogeneità tra gli studi, ma è possibile escludere la presenza di *bias* di pubblicazione.

Di seguito sono riportati in breve i risultati dei singoli studi inclusi nella metanalisi.

#### Danish national birth cohort study

Lo studio di tipo prospettico (*Int J Epidemiol* 2008; 37: 583-90), condotto sui dati provenienti dal Danish National Birth Cohort Study relativi a 66.445 bambini di 18 mesi e 12.733 bambini di 7 anni, ha riportato un'associazione tra uso di paracetamolo durante la gravidanza e rischio di respiro sibilante e asma in entrambe le coorti pediatriche e, in particolare, un rischio maggiore di respiro sibilante persistente in seguito ad esposizione a paracetamolo nel primo trimestre di gravidanza (RR 1,35; 1,02-1,78). Oltretutto, l'uso di paracetamolo nel primo trimestre era associato anche ad un aumento della gravità degli attacchi di asma nei bambini di 7 anni, misurata come quantità di respiri sibilanti durante il sonno.

#### Spanish infant survey

Lo studio trasversale (*Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 33-7), basato sui dati raccolti tramite interviste ai genitori di 1.741 bambini di 3-4 anni, ha mostrato che il respiro sibilante nei bambini in età prescolare è significativamente correlato al paracetamolo usato almeno una volta al mese durante la gravidanza (OR 1,71; 1,15-2,53), ma solo dalle madri non asmatiche; non è emersa, invece, nessuna associazione con la stessa esposizione nelle madri asmatiche.

#### Dominican and African American birth cohort study

Lo studio di tipo prospettico (*Thorax* 2010; 65: 118-23), condotto su una coorte di 301 bambini di 5 anni, nati in una cittadina degli Stati Uniti abitata da una popolazione americana di origine dominicana e africana con basso reddito, ha identificato l'esposizione prenatale a paracetamolo come fattore di rischio per il respiro sibilante (RR 1,71; 1,20-2,42), con un aumento all'aumentare dei giorni di esposizione prenatale. In questo studio, il rischio è risultato maggiore in seguito ad

esposizioni nel secondo e nel terzo trimestre, ma non nel primo. L'uso di paracetamolo nel periodo prenatale è stato anche associato al rischio di asma persistente (RR 1,65; 1,12-2,44) e a ricoveri in pronto soccorso per questo disturbo o per difficoltà respiratorie (2,08; 1,35-3,21).

#### Avon longitudinal study of parents and children

Lo studio prospettico di coorte (*Thorax* 2002; 57: 958-63; *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 18-25), condotto su circa 14.000 gravidanze e nascite, ha dimostrato che l'uso di paracetamolo nella seconda fase della gravidanza, ma non nella prima, è associato al rischio di asma nei bambini di 30-42 mesi (OR 2,10; 1,30-3,41), mentre l'esposizione durante tutta la gravidanza è un fattore di rischio per i bambini di 6-7 anni. Età e frequenza d'uso nella seconda fase della gravidanza sono fattori di rischio per asma persistente, ma non transitorio.

#### United States cohort study

Lo studio prospettico (*Obstet Gynecol* 2009; 114: 1295-306), condotto su una coorte di 2.379 donne in gravidanza, di cui 1.505 intervistate quando i loro bambini avevano 6 anni, ha evidenziato che il paracetamolo è stato usato dal 69% delle donne in gravidanza, la maggior parte delle quali soffriva di asma. L'uso di paracetamolo nel periodo prenatale non ha significativamente aumentato il rischio di asma nella prole (OR 0,76; 0,53-1,10), piuttosto l'esposizione nel primo e nel terzo trimestre sembra essere un fattore protettivo (0,59; 0,36-0,98).

#### Western Sweden cohort study

Lo studio prospettico (*Allergy* 2010; 65; abstract 31: 15), condotto su una coorte di 8.173 bambini svedesi, ha mostrato un aumento del rischio complessivo di asma associato sia ad allergia materna e trattamento con farmaci antiasmatici (OR 3,0; 2,0-4,5) sia all'uso di paracetamolo (1,5; 1,03-2,2). Nelle analisi multivariate, solo allergia materna e trattamento con farmaci antiasmatici sono risultati fattori di rischio significativi per asma (1,7; 1,0-2,9).

L'uso di paracetamolo in qualunque fase della gravidanza aumenta del 21% (IC 95% 2-44%) il rischio di asma nei bambini di età compresa tra 2,5 e 7 anni.

I risultati della metanalisi sono sovrapponibili a quelli pubblicati nella precedente metanalisi, nonostante le differenze metodologiche tra le due. Nell'interpretazione dei dati va comunque tenuta presente la forte eterogeneità tra gli studi revisionati, imputabile alle differenti metodologie di studio utilizzate.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** paracetamolo, gravidanza, asma, revisione sistematica.

#### **Riferimento bibliografico**

Eyers S et al. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy* 2011; 41: 482-9.

### **Efficacia del trattamento farmacologico nel disturbo d'ansia generalizzato: i risultati di una revisione sistematica con metanalisi**

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Il disturbo d'ansia generalizzato è una condizione cronica o recidivante caratterizzata da uno stato di preoccupazione e di tensione persistente e pervasivo, responsabile di un sostanziale distress personale. Il grado di disabilità attribuito a tale patologia psichiatrica è comparabile a quello della

depressione maggiore e di patologie organiche croniche come l'ulcera peptica, l'artrosi, l'asma ed il diabete mellito, con largo impiego di risorse economiche.

Le linee guida vigenti per il trattamento farmacologico del disturbo d'ansia generalizzato (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, aggiornamento di gennaio 2011) suggeriscono l'impiego in prima linea degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o del pregabalin.

La letteratura è ricca di revisioni sistematiche o metanalisi in cui si è confrontata l'efficacia dei farmaci psicotropi nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzato, ma ognuno di questi lavori ha confrontato l'efficacia clinica di farmaci selezionati (per esempio le benzodiazepine) e non di tutti i trattamenti disponibili.

Nel presente lavoro sono state confrontate l'efficacia e la tollerabilità di tutti i farmaci impiegati nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzato, attraverso una revisione sistematica con metanalisi dei dati presenti in letteratura.

Inoltre, una sottoanalisi ha confrontato i farmaci autorizzati nel Regno Unito, al momento dello studio, per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato (duloxetina, escitalopram, paroxetina, pregabalin e venlafaxina).

Sono stati considerati eleggibili: RCT in doppio cieco placebo controllati, di fase II, III o IV, indipendentemente dalla durata; revisioni sistematiche e metanalisi di RCT; RCT condotti su una popolazione adulta (età  $\geq 18$  anni) sottoposta a trattamento farmacologico attivo per il disturbo d'ansia generalizzato.

Sono stati inclusi nello studio RCT, revisioni sistematiche e metanalisi pubblicati da gennaio 1980 a febbraio 2009, reperiti attraverso una ricerca sistematica nei database di salute mentale e globale (*Medline, Embase, BIOSIS, PsycINFO, Health Economic Evaluation Database [HEED], National Health Service Economic Evaluation Database [NHSEED], Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE], Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Gli *outcome* primari sono stati: risposta al trattamento farmacologico, definita come la percentuale di pazienti in cui si è registrata una riduzione di almeno il 50% del punteggio ottenuto alla *Hamilton anxiety scale* (HAM-A) al basale; remissione della sintomatologia ansiosa, definita come la percentuale dei pazienti con punteggio finale alla HAM-A  $\leq 7$ ; percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento farmacologico per la comparsa di eventi avversi. Risposta e remissione sono considerate misure di efficacia; mentre l'interruzione del trattamento è una misura di tollerabilità.

Sono state identificate 3.249 pubblicazioni, di cui 46 RCT rispondevano ai criteri d'inclusione; di questi, 27 avevano dati sufficienti o appropriati per essere inseriti nell'analisi.

Sono stati confrontati 9 farmaci impiegati nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzato: duloxetina, escitalopram, fluoxetina, lorazepam, paroxetina, pregabalin, sertralina, tiagabina e venlafaxina.

La metanalisi probabilistica ha permesso di classificare la fluoxetina come miglior farmaco per efficacia (con una percentuale di risposta al trattamento pari al 62,9% ed una probabilità di remissione della sintomatologia ansiosa pari al 60,6%) e la sertralina come miglior farmaco per tollerabilità (con una probabilità di interruzione del trattamento per la comparsa di eventi avversi pari al 49,3%); il lorazepam, invece, è stato classificato all'ultimo posto per l'elevata percentuale di abbandoni.

Nella sottoanalisi dei farmaci autorizzati nel Regno Unito, la duloxetina, classificata al terzo posto, è stata indicata come il farmaco con la maggior probabilità di risposta al trattamento (2,7%); l'escitalopram, precedentemente classificato al secondo posto, come il farmaco associato alla maggior probabilità di remissione della sintomatologia ansiosa (26,7%); il pregabalin, precedentemente classificato al secondo posto, come il farmaco associato alla minor probabilità di

interruzione del trattamento per la comparsa di eventi avversi (7,7%); la duloxetina è risultata, invece, il farmaco che più frequentemente ha portato all'interruzione del trattamento.

L'analisi frequentista ha mostrato un elevato grado di incertezza nella determinazione della dimensione dell'effetto osservato, a causa del numero relativamente piccolo di studi comparativi. I risultati ottenuti dimostrano la superiorità di tutti i farmaci rispetto al placebo in termini di risposta al trattamento e di remissione della sintomatologia ansiosa ( $OR < 1$ ), con l'eccezione di escitalopram e tiagabina: il primo farmaco non mostra risposta al trattamento significativamente migliore rispetto al placebo ( $OR$  0,67;  $IC$  95% 0,39-1,14); il secondo farmaco non mostra né una risposta al trattamento (0,81; 0,64-1,08) né una remissione della sintomatologia ansiosa (0,76; 0,57-1,01) statisticamente superiori rispetto al placebo.

La somministrazione di placebo è stata meno frequentemente associata all'interruzione del trattamento per la comparsa di effetti avversi: non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa per fluoxetina (1,54; 0,13-16,67) e sertralina (1,12; 0,61-2,04).

I risultati di questo studio suggeriscono, in accordo con le linee guida del NICE, che gli SSRI rappresentano l'opzione farmacologica più efficace nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.

La metanalisi presenta alcuni limiti: 1) non sono stati utilizzati dati non pubblicati e gli studi inseriti sono stati sponsorizzati da aziende farmaceutiche; 2) non è stato considerato l'effetto di covariate (es. precedenti trattamenti o sedi degli studi) né di eventuali comorbidità (soprattutto depressione ed altri tipi di disturbi d'ansia); 3) la risposta al placebo (principale comparatore negli studi inclusi) nei disturbi d'ansia è estremamente variabile, potendo influire sulla validità dell'analisi e sulla mancata significatività in diversi confronti; 4) le popolazioni arruolate erano eterogenee; 5) non vi è evidenza di correlazione fra punteggio HAM-A al basale e percentuale di pazienti andati incontro a risposta farmacologica o a remissione della sintomatologia ( $p=0,09$  e  $p=0,05$ , rispettivamente); 6) è stata considerata solo la fase iniziale del trattamento (prime 6-8 settimane), ma il disturbo d'ansia generalizzato è una condizione cronica caratterizzata da frequenti ricadute, che richiede, quindi, un trattamento a lungo termine.

Anche l'editoriale di accompagnamento sottolinea alcune criticità: dei 46 RCT eleggibili, solo la metà ha contribuito alla metanalisi per valutare la risposta al trattamento e meno di un terzo per la remissione; inoltre, le evidenze disponibili sono insufficienti, specie per quanto riguarda i confronti diretti: ad esempio, i dati relativi alla fluoxetina (che si colloca al primo posto per gli *outcome* di efficacia), provengono da 33 pazienti arruolati in un unico studio; infine, l'uso dei criteri GRADE ha mostrato la presenza di *bias* di pubblicazione, imprecisioni ed incoerenze nella valutazione dei farmaci prescritti nel Regno Unito.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Lundbeck. L'autore dell'editoriale ha ricevuto royalties e sponsorizzazioni da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** trattamento farmacologico, disturbo d'ansia generalizzato, revisione sistematica.

#### Riferimenti bibliografici

Baldwin D et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1199. doi: 10.1136/bmj.d1199.

Furukawa TA. Drug treatment for generalised anxiety disorder. *BMJ* 2011; 342:d1216 doi: 10.1136/bmj.d1216.

**Sostenuto stato libero da attività di malattia in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente trattati con compresse di cladribina nello studio CLARITY: un'analisi *post-hoc* e di sottogruppo**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La cladribina, un analogo sintetico della deossiadenosina, causa una diminuzione sostenuta e preferenziale del numero dei linfociti circolanti T e B, che ricoprono un ruolo importante nella fisiopatologia della sclerosi multipla. Questa azione fornisce il razionale per l'adozione di un regime terapeutico con il farmaco, in forma di compresse, come terapia orale della sclerosi multipla\*.

Lo studio *CLAdRIBine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally* (CLARITY), di Fase III, multicentrico (155 centri in 32 nazioni, compresa l'Italia), in doppio cieco, contro placebo, della durata di 96 settimane, ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia con cladribina per la sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR; *Giovannoni et al. NEJM 2010;362:416-26; Cook et al. Mult. Scler 2010;DOI:10.1177/1352458510391344*).

In questo articolo sono riportati i risultati di un'analisi *post-hoc* dei dati dallo studio CLARITY che ha esaminato gli effetti precoci e quelli sostenuti del trattamento, con particolare riferimento allo *status* di libertà da attività di malattia dei pazienti.

Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di SMRR (secondo i criteri McDonald), almeno una recidiva nei 12 mesi precedenti, lesioni evidenziabili alla RMN coerenti con la sclerosi multipla (secondo i criteri Fazekas) e punteggio EDSS 0-5,5. Sono stati esclusi i pazienti nei quali  $\geq 2$  *disease-modifying drug* non sono risultati efficaci e quelli trattati con farmaci di questa classe nei 3 mesi precedenti l'ingresso nello studio.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=437), cladribina 3,5 mg/kg (n=433) o cladribina 5,25 mg/kg (n=456) per 96 settimane.

È stato definito libero da attività di malattia il paziente che non ha avuto: a) recidive [aumento di 2 punti in uno o più dei *Kurtzke Functional System* (KFS), oppure aumento di 1 punto in due o più KFS (tranne i cambiamenti della funzione intestinale, vescicale o cognitiva), senza febbre per almeno 24 h, preceduto da almeno 30 giorni di stabilità o miglioramento clinico]; b) cambiamenti sostenuti per 3 mesi del punteggio *Expanded Disability Status Scale* (EDSS); c) nuove lesioni osservabili alla RMN [nessuna lesione T1 *gadolinium-enhancing* (Gd+) o T2 attive].

La libertà da attività di malattia è stata esaminata per ciascun gruppo di trattamento e per sottogruppi stratificati in base alle caratteristiche demografiche e a quelle della malattia al basale: a) pazienti con elevata attività di malattia ( $\geq 2$  recidive nell'anno precedente e al basale  $\geq 1$  lesioni T1 Gd+ oppure  $\geq 9$  lesioni T2); b) età del paziente ( $\leq 40$  o  $> 40$  anni); *status* pregresso di trattamento (trattato o non-trattato con un *disease-modifying drug*); durata di malattia ( $< 3$ , 3-10 o  $> 10$  anni), numero di recidive nei 12 mesi precedenti ( $\leq 1$  o  $\geq 2$ ), punteggio EDSS ( $\leq 3,0$  o  $\geq 3,5$ ), *status* delle lesioni T1 Gd+ (nessuna o  $\geq 1$ ) e del volume di quelle T2 (quartili).

Alla settimana 24 erano disponibili dati per l'analisi della libertà da attività di malattia per 1.174 pazienti (373 nel gruppo placebo, 395 nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg e 406 nel gruppo cladribina 5,25 mg/kg); alla settimana 48 per 1.140 pazienti (360 nel gruppo placebo, 384 nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg e 396 nel gruppo cladribina 5,25 mg/kg); alla settimana 96 per 1.192 pazienti (379 nel gruppo placebo, 402 nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg e 411 nel gruppo cladribina 5,25 mg/kg).

Rispetto al gruppo placebo (16%), il 44% e il 46% dei pazienti, rispettivamente nei gruppi cladribina 3,5 mg/kg e cladribina 5,25 mg/kg, sono risultati liberi da attività di malattia nel periodo settimana 0-96 (OR 4,28; IC 95% 3,05-6,02;  $p < 0,0001$  per il gruppo cladribina 3,5 mg/kg; 4,62; 3,29-6,48;  $p < 0,0001$  per il gruppo cladribina 5,25 mg/kg). Sempre rispetto al gruppo placebo, una

percentuale significativamente maggiore di pazienti nei gruppi cladribina 3,5 mg/kg e cladribina 5,25 mg/kg è risultata libera da attività di malattia anche nei periodi settimana 0-24 e 0-48: rispettivamente 39% vs 67% e 70% ( $p < 0,0001$ ; settimane 0-24); 24% vs 54% e 56% ( $p < 0,0001$ ; settimane 0-48).

Tra i pazienti liberi da attività di malattia nel periodo settimane 0-24, il 66% e il 67% nei gruppi cladribina 3,5 mg/kg e cladribina 5,25 mg/kg sono rimasti liberi da attività di malattia fino alla settimana 96 vs il 40% nel gruppo placebo ( $p < 0,0001$ ). Tra i pazienti liberi da attività di malattia nel periodo settimane 0-48, l'81% e l'82% nei gruppi cladribina 3,5 mg/kg e cladribina 5,25 mg/kg sono rimasti liberi da attività di malattia fino alla settimana 96 vs il 65% nel gruppo placebo ( $p = 0,0025$  per il gruppo cladribina 3,5 mg/kg;  $p = 0,0009$  per il gruppo cladribina 5,25 mg/kg).

Entrambi i regimi di dosi di cladribina, rispetto al placebo, sono risultati associati a percentuali significativamente maggiori di pazienti liberi da attività di malattia alla settimana 96 per tutti i sottogruppi di pazienti analizzati.

I risultati dell'analisi dimostrano che una percentuale significativa di pazienti trattati con cladribina *per os* è risultata clinicamente e radiologicamente libera da attività di malattia durante un periodo di trattamento di 96 settimane. Questi dati supportano l'ipotesi che la libertà da attività di malattia possa essere un obiettivo raggiungibile della terapia della SMRR.

Gli autori evidenziano che i risultati dimostrano che una significativa differenza nella libertà da attività di malattia tra i gruppi cladribina e quello placebo è già osservabile alla settimana 24 e che oltre l'80% dei pazienti liberi da attività di malattia alla settimana 48 ha mantenuto questo *status* fino alla settimana 96. Quindi, la libertà da attività di malattia a tempi precoci potrebbe essere un buon predittore della libertà da attività di malattia al termine dello studio, anche se la natura e il tipo di analisi arricchisce la popolazione dei *responders*. I valori di OR indicano che i pazienti che hanno tratto maggior beneficio dal trattamento sono stati quelli con minor durata di malattia (<3 anni) e quelli con  $\geq 1$  lesione T1 Gd+ al basale; tuttavia questi risultati potrebbero aver risentito della bassa percentuale di pazienti liberi da attività di malattia nel gruppo placebo. Inoltre, la sola stratificazione che è sembrata essere sensibile alla dose è risultata quella dei pazienti con  $\geq 1$  lesione T1 Gd+ al basale, dato questo che richiede conferma.

*\*In Italia, la cladribina è disponibile solo come soluzione ad uso parenterale ed è autorizzata per il trattamento di pazienti affetti da leucemia a cellule capellute (LCC) e di pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) della linea B che non hanno risposto o la cui malattia è progredita durante o dopo il trattamento con almeno un protocollo terapeutico standard contenente un agente alchilante.*

**Parole chiave:** cladribina, sclerosi multipla recidivante-remittente, libertà da attività di malattia, analisi *post-hoc*.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Merck Serono SA-Geneva; gli autori dichiarano di aver ricevuto compensi da aziende farmaceutiche.

#### Riferimento bibliografico

Giovannoni et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011;10:329-37.



**Alemtuzumab vs interferone beta-1a nella sclerosi multipla recidivante-remittente precoce: un'analisi *post-hoc* e per sottogruppi degli outcome di efficacia clinica**

A cura del Dott.ssa Elisa Benetti

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che, legando la proteina linfocitaria di membrana CD52, determina una riduzione del numero di linfociti causando immunomodulazione a lungo termine. Alemtuzumab si è dimostrato un trattamento promettente per la Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (SMRR) ed è attualmente in fase III\*.

Questo studio analizza i dati del CAMMS223 (*International Campath-1H in Multiple Sclerosis*, CAMMS223 Trial Investigators, *NEJM* 2008, 359:1786-801, un RCT di fase II che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di alemtuzumab vs interferone beta-1a in pazienti *drug-naive*), allo scopo di determinare se le caratteristiche demografiche e della malattia al basale possano influenzare i benefici esercitati dall'alemtuzumab. Inoltre l'analisi si pone l'obiettivo di descrivere un nuovo *outcome* nella ricerca della sclerosi multipla: la riduzione sostenuta di disabilità.

Lo studio CAMMS223 ha arruolato, tra dicembre 2002 e luglio 2004, 334 pazienti con SMRR non trattata e punteggio EDSS  $\leq 3$ , durata di malattia  $\leq 3$  anni, almeno 2 recidive negli ultimi 2 anni e la comparsa di almeno 1 lesione *gadolinium-enhancing* in una qualsiasi delle scansioni di RMN (fino a 4) eseguite mensilmente.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a interferone beta-1a s.c., alemtuzumab e.v. 12 mg/die e alemtuzumab e.v. 24 mg/die (un ciclo di trattamento per anno). Alemtuzumab è stato somministrato per 5 giorni durante il primo ciclo di trattamento e poi per 3 giorni negli anni successivi; per lo studio era prevista una durata di 36 mesi.

Nel settembre 2005 è stata raccomandata la sospensione della terapia con alemtuzumab poiché 3 pazienti avevano sviluppato una trombocitopenia immune, fatale in un caso. Durante la sospensione sono state effettuate valutazioni di sicurezza ed efficacia ed è stato attuato con successo un programma per identificare e trattare tempestivamente questa patologia; lo studio è stato ripreso nell'aprile 2008.

Gli *end point* co-primari di efficacia dello studio sono stati il tempo alla riduzione sostenuta di disabilità e la frequenza di recidive. I risultati dello studio hanno dimostrato che i pazienti trattati con alemtuzumab, rispetto a quelli che ricevevano interferone beta-1a, avevano una significativa riduzione della frequenza di recidive e del rischio di un sostenuto accumulo di disabilità (SAD) ed un miglioramento, rispetto al basale, del punteggio sulla scala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS).

Gli *outcome* di quest'analisi *post-hoc* sono stati il numero di pazienti liberi da attività clinica di malattia e il numero di quelli con una riduzione sostenuta di disabilità. È stato definito libero da attività di malattia il paziente che non ha avuto né SAD né recidive durante il periodo dello studio, misura correlata allo stato libero da SAD e allo stato libero da recidiva. Per rendere i risultati di questa analisi confrontabili con quelli di altri trial, la libertà da attività clinica di malattia è stata analizzata ai mesi 24 e 36. La riduzione sostenuta di disabilità è stata definita come un decremento nel punteggio EDSS  $\geq 1$  punto mantenuto per 6 mesi, per pazienti con EDSS basale  $\geq 2$ .

In totale, sono stati analizzati nove sottogruppi di pazienti in relazione a: genere, età, razza, regione geografica, volume cerebrale RMN-T1, volume della lesione RMN-T2, durata della malattia, numero di recidive nei due anni precedenti e punteggio EDSS. Sono poi state eseguite analisi aggiuntive per sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto 2 o 3 cicli di terapia.

Hanno completato i 36 mesi di studio 66 pazienti trattati con interferone beta-1a e 183 di quelli trattati con alemtuzumab (91 nel gruppo 12 mg/die e 92 nel gruppo 24 mg/die); non ha completato lo studio il 38% dei pazienti trattati con interferone vs il 15% di quelli trattati con alemtuzumab,

principalmente a causa degli eventi avversi o di inefficacia terapeutica. Le caratteristiche demografiche, geografiche e della malattia al basale erano simili tra i tre gruppi di trattamento.

Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi trattati con alemtuzumab a dosi differenti, quindi i risultati in questa analisi sono riportati raggruppando questi due gruppi.

Alemtuzumab ha ridotto il rischio di SAD del 70,9% (IC 95% 46,1-84,3%;  $p=0,0001$ ) rispetto all'interferone (197 pazienti privi di SAD vs 83). L'efficacia del trattamento è risultata compresa tra il 57,1% per pazienti con un volume cerebrale alla risonanza magnetica  $<317,4$  ml e l'86,8% per pazienti con un volume  $\geq 317,4$  ml. I pazienti che hanno ricevuto 2 ( $n=161$ ) o 3 ( $n=45$ ) cicli dell'anticorpo hanno avuto una riduzione rispettivamente del 70% e del 68,5% del rischio di SAD rispetto al gruppo interferone. Il trattamento con alemtuzumab ha ridotto la frequenza di recidive del 73,6% (57,9-83,5%;  $p<0,0001$ ) rispetto all'interferone beta-1a.

A 36 mesi, tra i pazienti del gruppo alemtuzumab il 72% era libero da attività clinica di malattia rispetto al 43% del gruppo interferone (HR 0,31; 0,20-0,46;  $p<0,0001$ ).

A 24 mesi si è stimato che i pazienti liberi da attività clinica di malattia fossero l'80% nel gruppo trattato con l'anticorpo e il 48% in quello trattato con interferone (HR 0,26; 0,17-0,41;  $p<0,0001$ ). L'analisi sulla probabilità di raggiungere la riduzione sostenuta di malattia ha riguardato solo 199 pazienti con un punteggio EDSS  $\geq 2$  e ha rivelato che questa condizione è stata raggiunta dal 52% dei trattati con alemtuzumab e dal 27% di quelli trattati con l'interferone (HR 2,61; 1,54-4,43;  $p=0,0004$ ). La riduzione sostenuta di malattia si è verificata nel 67% dei casi nel primo anno dopo il primo ciclo, nel 24% nel secondo anno e nel rimanente 9% nel terzo anno. Il maggior beneficio del trattamento è stato rilevato nel sottogruppo di pazienti con più di 2 recidive pre-trattamento: i pazienti del gruppo alemtuzumab hanno avuto una probabilità 5,91 volte superiore di raggiungere una sostenuta riduzione di disabilità rispetto al gruppo comparatore. Il trattamento ha dimostrato una minor efficacia nel sottogruppo di pazienti  $\geq 31$  anni: hanno raggiunto una sostenuta riduzione di disabilità il 40% dei pazienti nel gruppo alemtuzumab e il 32% di quelli trattati con l'interferone (HR 1,54; 0,76-3,13). I pazienti trattati con l'anticorpo hanno dimostrato un netto vantaggio di 0,77 punti nella scala EDSS (0,48-1,06;  $p<0,0001$ ).

Gli eventi avversi del trattamento sono stati: tiroidite autoimmune (23% con alemtuzumab vs 3% con interferone), immunotrombocitopenia (3% vs 1%) e infezioni (66% vs 47%).

L'alemtuzumab è stato più efficace dell'interferone in tutti i sottogruppi analizzati e riguardo a tutti gli *end point*, sebbene alcuni confronti non abbiano sempre raggiunto il tradizionale livello di significatività. Nessun sottogruppo di pazienti ha risposto meglio di altri al trattamento con l'anticorpo, infatti, sebbene alemtuzumab sembrasse più efficace nelle persone più giovani ( $<31$  anni) per la maggior parte degli *outcome* analizzati, non è stata osservata un'influenza dell'età sulla frequenza di recidive.

In questa analisi è stata presentata una misura di *outcome* relativamente nuova per i trial clinici sulla sclerosi multipla: la sostenuta riduzione di disabilità, come metodo per rilevare miglioramenti clinicamente significativi nella scala EDSS a livello di singoli pazienti. In base a questo metodo, che limita l'analisi a pazienti con valori basali di EDSS  $\geq 2$ , il trattamento con alemtuzumab ha raddoppiato la probabilità di ottenere la riduzione sostenuta di disabilità rispetto all'interferone beta-1a.

Nei trial di fase II l'alemtuzumab è risultato più efficace dell'interferone beta-1a sia nel reprimere le recidive che nel prevenire l'accumulo di disabilità, in tutti i sottogruppi di pazienti con SMRR precoce e attiva. Inoltre, dopo 3 anni, il trattamento con questo anticorpo ha indotto un miglioramento sostenuto della disabilità in circa la metà dei pazienti con un punteggio EDSS basale  $\geq 2$ .

Procedure di minimizzazione del rischio al fine di identificare rari ma seri eventi avversi, così come la trombocitopenia autoimmune, dovrebbero essere considerate obbligatorie per un uso futuro sicuro di alemtuzumab.

Lo studio presenta due importanti limiti: 1) lo studio di fase II su cui è stata fatta questa analisi *post-hoc* ha ristretto il campione a pazienti con SMRR precoce e attiva con basso livello di disabilità, riducendo quindi la generalizzabilità dei risultati ottenuti; 2) lo studio non ha una potenza tale da permettere di identificare differenze tra i sottogruppi.

Attualmente, l'efficacia e la sicurezza di alemtuzumab sono in corso di valutazione in un maggior numero di pazienti con una più ampia gamma di caratteristiche di malattia nei trial di fase III.

*\*In Italia, alemtuzumab è autorizzato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica a cellule B (B-LLC) per i quali la chemioterapia di combinazione con fludarabina non è appropriata.*

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato sponsorizzato da Genzyme e Bayer Schering Pharma. Alcuni autori hanno ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** alemtuzumab, sclerosi multipla recidivante remittente, analisi *post-hoc*.

#### Riferimento bibliografico

Coles A.J et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol.* 2011;10: 338-48.

### L'evoluzione del trattamento della sclerosi multipla: nuove terapie e nuovi criteri di efficacia

A cura del Dott. Gianluca Miglio

In un commento ai due studi sopra riportati, si sottolinea che il loro principale limite è l'approccio *post-hoc*, che potrebbe impedire il confronto e l'applicabilità delle analisi. Ciononostante, entrambi gli studi rappresentano importanti analisi dei dati originali di due ampi studi di Fase II e III, che corroborano gli *outcome* primari e secondari in precedenza esaminati e che dimostrano la capacità dei farmaci di causare remissione dell'attività di malattia.

Considerando inoltre uno studio precedente di Havrdova et al, (*Lancet Neurol* 2009; 8: 254-260), gli autori sottolineano l'utilità di adottare la libertà da attività di malattia come *outcome* in studi contro placebo.

Infine, in visione della crescente mole di dati riguardanti la compromissione cognitiva in pazienti con sclerosi multipla, ulteriori parametri dovrebbe essere valutati per esaminare anche questo aspetto. Quindi, è ragionevole aspettarsi che nella valutazione dell'efficacia terapeutica dei nuovi farmaci per la sclerosi multipla i punteggi combinati diventeranno il *gold standard*.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di aver percepito compensi da aziende farmaceutiche.

#### Riferimento bibliografico

Hartung P-H, Aktas O. Evolution of multiple sclerosis treatment: next generation therapies meet next generation efficacy criteria. *Lancet Neurol.* 2011;10: 293-5.

**- Dispositivi medici in evidenza -**

**Rivascolarizzazione multivasale vs singolo vaso in pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST e malattia multivasale nell'era degli stent medicati**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (*non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*, NSTEMI-ACS) spesso è presente una malattia multivasale (*multivessel disease*, MVD) con aumento della mortalità dopo infarto del miocardio. Pochi studi hanno confrontato gli esiti a lungo termine della rivascolarizzazione multivasale (*multivessel revascularization*, MVR) e del singolo vaso (*single-vessel revascularization*, SVR) nei pazienti con NSTEMI-ACS e MVD sottoposti a intervento percutaneo coronarico (*percutaneous coronary intervention*, PCI). Inoltre, tali studi erano stati condotti quando erano disponibili solo gli stent metallici.

In questo studio sono stati messi a confronto gli esiti a lungo termine di MVR vs SVR utilizzando stent medicati (*drug-eluting stent*, DES) in pazienti con NSTEMI-ACS e MVD.

Tra aprile 2003 e dicembre 2006, nel *Samsung Medical Center* (Seoul, Republic of Korea), 532 pazienti consecutivi con NSTEMI-ACS e MVD sono stati sottoposti ad impianti di DES. Sono stati esclusi i pazienti con precedente bypass, con malattia dell'arteria coronarica (*coronary artery disease*, CAD) principale sinistra isolata oppure occlusione cronica totale, con shock cardiogeno pre-intervento e quelli che hanno subito un intervento programmato dopo le dimissioni.

La popolazione inclusa nell'analisi era costituita da 366 pazienti. La decisione di sottoporre i pazienti a MVR è stata presa dagli operatori, così come a discrezione dell'operatore è stata la scelta del tipo di DES, la predilatazione, l'inserimento di un palloncino aggiuntivo post-stent, l'esecuzione di un'ecografia intravascolare e la somministrazione di antagonisti del recettore per la glicoproteina IIb/IIIa. Dopo la procedura, i pazienti sono stati trattati con aspirina (100 o 200 mg/die) in modo permanente. La durata della terapia con clopidogrel era a discrezione dell'operatore.

Per valutare quanto tessuto miocardico fosse a rischio è stato utilizzato il metodo *Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease* (APPROACH) *lesion score*. Inoltre, per classificare ulteriormente il grado di CAD, è stato utilizzato il *Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery* (SYNTAX) *score*.

La malattia multivasale è stata definita come la presenza di lesioni coronariche con stenosi del diametro  $\geq 50\%$  in almeno 2 delle 3 principali arterie coronariche epicardiche principali oppure delle branche principali. Nei casi in cui la PCI è stata effettuata in più lesioni di un singolo vaso epicardico è stata considerata come SVR.

L'*outcome* primario era l'insorgenza di eventi avversi cardiaci maggiori (*major adverse cardiac events*, MACE), definita come *end point* composito di mortalità da tutte le cause, infarto miocardico e qualsiasi rivascolarizzazione. Gli *outcome* secondari includevano la disfunzione renale periprocedurale (definita come un aumento della creatinina  $>0,5$  mg/dL o un aumento  $\geq 25\%$  dei livelli di creatinina dopo la procedura) e la trombosi dello stent (*stent thrombosis*, ST) oltre all'*outcome* primario.

La rivascolarizzazione multivasale è stata effettuata in 179 pazienti (48,9%) mentre la SVR in 187 soggetti (51,1%). In genere, i 2 gruppi erano simili per quanto riguarda le caratteristiche demografiche, i fattori di rischio per CAD e la terapia prescritta alle dimissioni. Tuttavia, i pazienti sottoposti a MVR avevano avuto una minore esperienza di PCI precedente.

Durante un periodo mediano di follow up di 36 mesi, si sono verificati 96 eventi. L'incidenza di MACE è risultata statisticamente inferiore nei pazienti con MVR rispetto a quelli con SVR (19,6% vs 32,6%; HR non aggiustato 0,53; IC 95% 0,35-0,80;  $p=0,003$ ). Sebbene nei due gruppi non siano state osservate differenze nella mortalità e nell'incidenza di infarto miocardico, nel gruppo con MVR è stata rilevata un'incidenza statisticamente inferiore di qualsiasi rivascolarizzazione. Tale

differenza era attribuibile alla rivascolarizzazione del vaso non target (*non-target-vessel revascularization*, non-TVR) piuttosto che alla rivascolarizzazione del vaso target.

Nell'analisi multivariata, rispetto al gruppo con SVR, nel gruppo con MVR è stata osservata una minore incidenza di MACE (HR 0,50; IC 95% 0,30-0,85;  $p=0,01$ ) e di rivascolarizzazione (0,43; 0,24–0,78), ma non della mortalità (0,69; 0,25–1,93) e di infarto miocardico (0,39; 0,11–1,47).

Non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza di disfunzione renale periprocedurale tra il gruppo sottoposto a MVR vs quello con SVR (3,4% vs 1,6%;  $p=0,33$ ). La trombosi dello *stent* certa o probabile si è verificata con un'incidenza simile (2,2% nel gruppo con MVR vs 2,7% nel gruppo con SVR;  $p=0,99$ ).

Tra i pazienti con trombosi dello *stent* certa o probabile, nel gruppo con MVR, 1 paziente era in trattamento con duplice terapia antiaggregante e 3 con aspirina soltanto, mentre nel gruppo con SVR 4 pazienti erano in trattamento con duplice terapia antiaggregante e 1 con aspirina soltanto.

Di solito la trombosi dello *stent* si è verificata dopo 1 mese.

La mediana dell'*APPROACH lesion score* era pari a 61 (range interquartile, IQR, 47–69) e quella del *SYNTAX score* era pari a 22 (IQR 15–29). Era più probabile che i pazienti con *APPROACH lesion score* sopra la mediana subissero MVR rispetto a quelli con *APPROACH lesion score* inferiore alla mediana (53,8% vs 46,2%;  $p=0,06$ ). Tuttavia, non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza di MVR tra i pazienti con *SYNTAX score* superiore alla mediana e quelli con punteggio inferiore (50,8% vs 49,2%;  $p=0,47$ ).

Sebbene non sia stata riscontrata una significatività statistica nei pazienti con un *APPROACH lesion score* inferiore alla mediana e in quelli con un *SYNTAX score* superiore alla mediana, l'incidenza di MACE è risultata inferiore in misura significativa nei pazienti con MVR rispetto a quelli con SVR in tutti i sottogruppi.

Nello studio è stato osservato che la rivascolarizzazione multivasale con DES è risultata associata ad una minore incidenza di MACE. Tuttavia, tra i due gruppi, non è stata osservata una differenza nella mortalità e nell'incidenza di infarto miocardico e di trombosi dello *stent*. L'incidenza della disfunzione renale periprocedurale è risultata simile.

Lo studio presenta alcuni limiti. Innanzitutto, si tratta di uno studio osservazionale, non randomizzato, perciò gravato dalla presenza di possibili fattori di confondimento. La decisione di effettuare MVR o SVR in ciascun paziente era a discrezione dell'operatore. Nonostante l'analisi multivariata, non è stato possibile correggere per le variabili non misurate. La differenza osservata per i MACE può riflettere la presenza di *confounding by indication* piuttosto che essere una reale osservazione.

Si tratta, inoltre, di uno studio relativamente piccolo e senza potere statistico, soprattutto nella valutazione di eventi rari quali la mortalità da cause cardiache, l'infarto miocardico e la trombosi dello *stent* e la disfunzione renale. Infine, su 532 pazienti consecutivi durante il periodo in studio, solo 366 pazienti hanno incontrato i criteri di selezione e sono stati inclusi nell'analisi, creando così un *bias* di selezione e alterando la validità dello studio.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST e malattia multivasale, la rivascolarizzazione multivasale con *stent* medicati è risultata associata ad un migliore esito clinico a lungo termine, senza aumento di eventi avversi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal Sungkyunkwan University Foundation for Corporate Collaboration e dall'IN-SUNG Foundation for Medical Research, Republic of Korea.

**Parole chiave:** sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST, *stent* medicati, studio osservazionale.

**Riferimento bibliografico**

Hyun Jong Lee et al. Multivessel vs single-vessel revascularization in patients with non–st-segment elevation acute coronary syndrome and multivessel disease in the drug-eluting stent era. *Clin Cardiol* 2011; 34: 160-5.

**Valutazione di un sistema di sorveglianza della sicurezza dei dispositivi medici: il Data Extraction and Longitudinal Trend Analysis system (DELTA) network study**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Il sistema DELTA, sviluppato in Massachusetts (USA), nasce dalla necessità di colmare l'assenza di un sistema di sorveglianza *post-marketing* univoco in cui le diverse limitazioni dei singoli sistemi oggi esistenti, quali il *medical device reporting (MDR) database* ed il *manufacturer and user facility device experience database (MAUDE)*, si sommano.

Questo nuovo sistema computerizzato ed automatizzato, monitora prospetticamente l'incidenza di eventi avversi di nuovi prodotti medicali attraverso la sorveglianza continua dei *database* clinici preesistenti, utilizzando diverse strategie statistiche di monitoraggio.

In particolare, lo studio in oggetto ha lo scopo di identificare, utilizzando il sistema DELTA in un contesto multicentrico (5 centri, tutti in Massachusetts), l'incidenza di eventi avversi specifici di diverse classi di nuovi dispositivi cardiovascolari invasivi per PCI (*stent* medicati, quali Abbott Vascular Xience™ e Medtronic Endeavor™; dispositivi vascolari, quali St. Jude Medical AngioSeal™ e Abbott Vascular StarClose™; e dispositivi per la protezione embolica, quali Boston Scientific FilterWire™ e EV3 Spider™).

Obiettivo secondario è stato valutare la velocità di rilevamento di un vero *alert* di sicurezza da parte del sistema DELTA in confronto al convenzionale sistema di monitoraggio retrospettivo operato dall'*American College of Cardiology—National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR)* al fine di caratterizzare sensibilità, specificità e valore predittivo positivo o negativo del sistema DELTA.

Il sistema, basato su un interfaccia WEB sviluppata in MICROSOFT.net, registra i dati e gli algoritmi in un server SQL 2005 in cui è possibile specificare l'intervallo di confidenza desiderato e selezionare un intervallo di tempo per l'analisi. Quando viene rilevata un'elevata incidenza dell'evento (sulla base dei parametri selezionati), viene automaticamente generato un *alert* notificato via e-mail. Il sistema prevede un "*remote DELTA agent*" per ogni centro deputato alla raccolta ed inserimento dei dati clinici e alla ricezione degli *alert* di sicurezza, ed un "*central DELTA server*" responsabile dell'elaborazione dei dati e della generazione del segnale.

I soggetti candidati ad essere inclusi nel sistema sono pazienti di età >18 anni, sottoposti a PCI nel periodo Gennaio 2010 – Dicembre 2011. Per PCI eseguite tra Gennaio 2008 e Dicembre 2009, i dati verranno raccolti retrospettivamente. I dati retrospettivi saranno uniti a quelli raccolti prospetticamente al fine di aumentare la dimensione del campione di popolazione esposto ad uno specifico dispositivo. Al fine di garantire la *privacy* del paziente è stato strutturato un accesso differenziato in livelli: proprietario dell'analisi, editor, analista, revisore, amministratore, con specifiche restrizioni di accesso; inoltre, la registrazione a livello centrale viene basata su un codice identificativo senza nessun riferimento specifico al paziente, i cui dati devono comunque essere inseriti. Per ogni dispositivo verrà monitorato il rischio aggiustato di eventi avversi specifici della classe di appartenenza (*stent* medicati, chiusure vascolari, protezione embolica). Tra le covariate prese in considerazione, particolare rilievo verrà dato all'età >70 anni, al sesso femminile, alla presenza di diabete, un'insieme di condizioni generalmente poco rappresentate negli studi clinici.

Gli autori affermano che questo tipo di approccio consente una precoce identificazione dei potenziali eventi avversi permettendo così una maggiore tempestività di intervento da parte delle Autorità Regolatorie. Identificano però come potenziale problema l'importanza dell'aderenza alle tempistiche di inserimento dei dati. Tra i limiti, gli autori riconoscono la natura prospettica osservazionale, che quindi rende lo studio soggetto a tutti i *bias* propri di questa metodologia di studio.

Questo approccio, di tipo prospettico, alla sorveglianza *post-marketing* può offrire vantaggi significativi rispetto all'approccio retrospettivo tradizionale, diventando complementare alla segnalazione spontanea.

Inoltre, esso offre un sistema potenzialmente più veloce di comunicazione, prospettando così la possibilità di ridurre il rischio di esposizione ad eventi avversi da dispositivi medici.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato in parte finanziato da National Library of Medicine, Food and Drug Administration e Veteran's Administration Health Services Research and Development Service.

**Parole chiave:** sorveglianza post-marketing, dispositivo vigilanza, studio prospettico osservazionale.

#### Riferimento bibliografico

Vidi VD et al. An evaluation of a distributed medical device safety surveillance system: The DELTA network study. *Contemp Clin Trials* 2011; 32: 309-17.

---

## 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 Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università di Brescia) Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**  
**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

---



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro 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](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](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.