



**Newsletter numero 68 del 01.11.2010**

---

**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

- Azioni regolatorie sul rosigitazione implementate dalla FDA
- Terapie antiretrovirali nelle donne dopo esposizione ad una singola dose di nevirapina: i risultati dello studio OCTANE (*Optimal Combination Therapy after Nevirapine Exposure*)
- Trattamento anti-retrovirale per bambini con esposizione perinatale a nevirapina
- Prevenire la trasmissione madre-figlio dell'infezione da HIV: l'obiettivo è proteggere questa e le generazioni future
- Rischio di iperkaliemia associato agli inibitori selettivi della COX-2
- Confronto tra farmaci di fondo (DMARD), glucocorticoidi e farmaci biologici sulla progressione radiografica del danno nell'artrite reumatoide: i risultati di una metanalisi
- Clopidogrel con o senza omeprazolo nella malattia coronarica: i risultati dello studio COGENT (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial*)
- Impatto di interazioni farmacologiche, dose e durata della terapia sul rischio di fratture dell'anca associato all'uso di benzodiazepine in pazienti anziani
- Uso di ormoni in post-menopausa e rischio di nefrolitiasi: i risultati dei *Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials*

**- Dispositivi medici in evidenza -**

- Sollievo dei sintomi correlati ad impianto di stent: revisione delle soluzioni ingegneristiche e farmacologiche
- Valutazione simulativa di due possibili alternative all'impiego di dispositivi Luer per l'anestesia neuro assiale
- Rischi associati all'uso di dispositivi medici: fattori umani nell'ambiente medico

**Azioni regolatorie sul rosiglitazone implementate dalla FDA**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Nel numero del 14 ottobre 2010 del NEJM, J. Woodcock (*Director of the Center for Drug Evaluation and Research, FDA*), J.M. Sharfstein (*Principal Deputy Commissioner, FDA*) e M. Hamburg (*Commissioner, FDA*), hanno discusso in un *Perspective* le recenti iniziative intraprese dall'Agenzia sul rosiglitazone.

Il 23 settembre scorso\*, la FDA ha intrapreso delle azioni regolatorie sul rosiglitazone, facendo seguito a quanto deliberato dal suo *Advisory Committee* riunitosi il 13 e il 14 luglio.

Nella fattispecie, l'accesso al rosiglitazone è stato limitato ed è stato richiesto alla ditta produttrice del farmaco di presentare un "programma di valutazione e di riduzione del rischio" (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS*).

Quando il REMS (strumento regolatorio a disposizione della FDA grazie al *Food and Drug Administration Amendments Act* del 2007) sarà implementato, il rosiglitazone potrà essere prescritto solo a quei pazienti che non sono in grado di raggiungere un adeguato controllo della glicemia con le altre opzioni terapeutiche per il diabete e se, in accordo con il parere del medico, non è possibile somministrare il pioglitazone. I soggetti che invece sono già in terapia con il rosiglitazone, potranno continuare ad utilizzarlo se ne traggono beneficio e se viene verificato che sono adeguatamente informati dei rischi a cui potrebbero essere esposti. I medici, infatti, sono obbligati ad attestare ed a documentare l'eleggibilità dei loro pazienti e questi ultimi dovranno prendere in considerazione le comunicazioni finora emesse sulla sicurezza cardiovascolare del rosiglitazone. La FDA precisa che il REMS limiterà significativamente l'uso del rosiglitazone.

L'azione regolatoria della FDA si è basata sulla valutazione di tutti i dati disponibili sul rischio cardiovascolare ischemico del rosiglitazone. Nell'ambito del meeting dell'*Advisory Committee* del luglio scorso, sono stati presentati nuovi segnali di rischio rilevati da studi osservazionali e da metanalisi. Anche se ognuna di queste fonti ha dei limiti, non esistono evidenze attendibili per non considerare questi dubbi sulla sicurezza cardiovascolare del rosiglitazone. La votazione di 21 membri dell'*Advisory Committee* contro 3 (21 membri ritenevano significativo il rischio cardiovascolare di rosiglitazone rispetto a quello di pioglitazone contro 3 membri di parere contrario) ha rilevato che le evidenze disponibili sul pioglitazone, inclusi i risultati di uno studio ben disegnato su pazienti ad alto rischio, non hanno mostrato un segnale di rischio di ischemia cardiovascolare.

D'altra parte, sia all'interno della FDA che nella comunità scientifica, le opinioni sulla posizione che l'Agenzia avrebbe dovuto prendere relativamente ai nuovi dati di sicurezza sul rosiglitazone erano molto diverse. I pareri del panel di esperti dell'ultimo *Advisory Committee*, infatti, erano tutt'altro che uniformi in merito a quanto raccomandare alla FDA sulle azioni regolatorie da attuare: 3 membri hanno votato per la permanenza del rosiglitazone sul mercato senza nessuna modifica del foglietto illustrativo; per 7 esperti l'Agenzia avrebbe dovuto modificare il foglietto illustrativo ma non intraprendere altre azioni; 10 membri hanno votato sia per l'aumento del livello di allerta presente nel foglietto illustrativo sia per limitare l'accesso al farmaco, mentre 12 ritenevano che il rosiglitazone dovesse essere rimosso dal mercato.

Per quanti osservano che, proprio a causa della non disponibilità di dati esaustivi, la FDA avrebbe solo dovuto fornire più informazioni e non imporre restrizioni aggiuntive, l'Agenzia ha ritenuto che la sola implementazione di nuove modifiche del foglietto illustrativo (che non vengono sempre lette) non avrebbe assicurato che l'uso del rosiglitazone sarebbe stato limitato ai pazienti appropriati.

Altri, invece, potrebbero sottolineare che il rosiglitazone avrebbe dovuto essere ritirato dal mercato perché non esiste nessun sottogruppo predefinito di pazienti che, rispetto alla terapia con pioglitazone, potrebbero trarre dei vantaggi con questo farmaco. La FDA, a questo proposito, ha

evidenziato che il rosiglitazone è efficace nel controllo della glicemia, un marker surrogato della riduzione del tasso di progressione delle complicanze microvascolari del diabete, incluse la retinopatia e la malattia renale. Tuttavia, contro questi benefici, vanno considerate le evidenze del rischio cardiovascolare di rosiglitazone. I pazienti nei quali non si raggiunge il controllo glicemico con altri farmaci o che non tollerano il pioglitazone, se adeguatamente informati, potrebbero essere disposti ad accettare i dubbi sulla sicurezza cardiovascolare del rosiglitazone in cambio dei suoi benefici.

Inoltre, la FDA ha recentemente reso noto che è in corso la valutazione del possibile incremento del rischio di cancro alla vescica in seguito all'uso a lungo termine di pioglitazone. Ne consegue che alcuni pazienti con una storia di cancro alla vescica, di concerto con il proprio medico, possano decidere di non volere assumere il pioglitazone. Dato che esistono solo due farmaci appartenenti alla classe dei tiazolidindioni e in presenza di tali incertezze, sembra ragionevole mantenere una certa flessibilità che potrebbe giovare ai pazienti.

L'Agenzia continuerà a revisionare i nuovi dati sulla sicurezza del rosiglitazone che via via emergeranno. In quest'ottica ha richiesto una rivalutazione indipendente dello studio RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes, Home PD et al. Lancet 2009; 373: 2125-35, vedi SIF-Farmaci in evidenza n.38 del 15-06-2009*). I risultati pubblicati del RECORD avevano dimostrato la non inferiorità del rosiglitazone rispetto ad una sulfanilurea e a metformina riguardo ad un *end point* composito di vari eventi cardiovascolari e di mortalità, ma non avevano escluso un aumento del rischio di infarto del miocardio. La revisione della FDA, tuttavia, ha rilevato dei potenziali bias relativi all'identificazione degli eventi cardiovascolari a causa del disegno in aperto dello studio.

Un'altra azione regolatoria attuata dalla FDA, infine, è stata l'interruzione dello studio TIDE (*Thiazolidinedione Intervention with Vitamin D Evaluation*), un confronto testa a testa tra rosiglitazone e pioglitazone sulla sicurezza cardiovascolare.

Al fine di impedire che in futuro si presentino nuovamente situazioni di simile incertezza su rischi molto rilevanti per la salute, nel 2008 la FDA ha pubblicato delle linee guida sulla valutazione del rischio cardiovascolare degli antidiabetici di nuova commercializzazione. Queste linee guida prevedono l'attuazione di una metanalisi o di uno studio di non inferiorità in cui il nuovo farmaco venga confrontato con la terapia standard. Inoltre, questi studi dovrebbero essere a lungo termine, della durata di almeno 2 anni.

Il caso del rosiglitazone enfatizza quanto sia necessario avere a disposizione evidenze robuste che dimostrino la sicurezza di trattamenti farmacologici cronici.

*\*Nella stessa data, in Europa, l'EMA ha disposto la sospensione dal mercato di rosiglitazone (comprese le associazioni con glimepiride e con metformina), in quanto i dati raccolti finora suggeriscono che il farmaco aumenta il rischio cardiovascolare.*

*(European Medicines Agency, Press release 23 September 2010.*

*[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/09/WC500096996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf)).*

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** rosiglitazone, sicurezza cardiovascolare, FDA, perspective.

#### **Riferimento bibliografico**

Woodcock J et al. Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 1489-91.

**Terapie antiretrovirali nelle donne dopo esposizione ad una singola dose di nevirapina: i risultati dello studio OCTANE (Optimal Combination Therapy after Nevirapine Exposure)**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Nel 2008, circa 430.000 neonati sono stati contagiati dal virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1). Nel 2007, solo una donna gravida su tre sieropositiva ha ricevuto farmaci antiretrovirali per prevenire la trasmissione madre-figlio. La terapia più utilizzata a tal fine è rappresentata da una singola dose di nevirapina, come raccomandato dall'OMS. La somministrazione di questo farmaco nel periodo *peripartum* diminuisce la trasmissione madre-figlio dell'infezione, ma seleziona virus nevirapina-resistenti.

Studi precedenti non hanno però stabilito se le donne esposte a una singola dose di nevirapina, che poi necessitano di un trattamento antiretrovirale, devono ricevere un regime non contenente nevirapina.

Lo studio OCTANE è stato disegnato per confrontare la terapia antiretrovirale iniziale con nevirapina più tenofovir-emtricitabina e lopinavir potenziato con ritonavir più tenofovir-emtricitabina tra le donne con e senza precedente esposizione ad una singola dose di nevirapina.

Lo studio comprendeva due trial randomizzati in aperto: il trial 1 ha incluso 243 donne che avevano precedentemente ricevuto una singola dose di nevirapina, mentre il trial 2 ha incluso 502 donne non esposte.

Sono state arruolate donne con infezione da HIV-1 che non erano gravide né stavano allattando, in 10 siti africani (3 in Sud Africa, 2 in Kenya e 1 ciascuno in Zimbabwe, Botswana, Zambia, Malawi e Uganda).

Le donne presentavano un numero di cellule T CD4+ <200 per mm<sup>3</sup>, e, , tranne in due casi, non avevano precedentemente ricevuto una terapia antiretrovirale.

Le donne sono state randomizzate a ricevere lopinavir (400 mg) potenziato con ritonavir (100 mg) due volte al giorno più tenofovir (300 mg)-emtricitabina (200 mg) in singola somministrazione giornaliera o nevirapina (200 mg/BID, dopo un periodo iniziale di 200 mg/die) più tenofovir (300 mg)-emtricitabina (200 mg) in singola somministrazione giornaliera.

L'*endpoint* primario era rappresentato dal tempo trascorso al fallimento virologico (definito come un livello plasmatico confermato di HIV-1 RNA <1 log<sub>10</sub> copie per ml rispetto al livello basale a 12 settimane o un livello confermato di HIV-1 RNA ≥400 log<sub>10</sub> copie per ml a 24 settimane) o dal decesso.

Sono state incluse in tutte le analisi 241 donne: 121 nel gruppo in trattamento con nevirapina e 120 nel gruppo con ritonavir potenziato da lopinavir.

Nel trial 1, a seguito di analisi primaria modificata "intention-to-treat", 42 donne hanno raggiunto un end point: 32 (26%) nel gruppo con nevirapina e 10 (8%) nel gruppo con ritonavir potenziato da lopinavir (HR aggiustato per il gruppo nevirapina 3,6; IC 95% 1,7-7,5; P = 0,001); il fallimento virologico si è verificato in 37 donne (28 nel gruppo con nevirapina e 9 nel gruppo con lopinavir potenziato con ritonavir); sono stati inoltre registrati 5 decessi (4 nel il gruppo con nevirapina e 1 nel gruppo con lopinavir potenziato con ritonavir).

Dall'analisi univariata è stato rilevato come tra le donne del gruppo con nevirapina, la presenza al basale di resistenza a nevirapina, una conta bassa di CD4 +, un livello plasmatico di HIV-1 RNA superiore ed esposizione più recente a nevirapina erano significativamente associati con un aumento del rischio di raggiungere un end point primario (P <0,05 per tutti i confronti).

Nell'analisi multivariata, la resistenza al basale a nevirapina continuava ad essere associata ad un rischio aumentato di fallimento virologico o di morte (HR 8,7; 3,5-21,6), mentre un maggiore

livello basale di CD4 + era associato ad un rischio ridotto (HR per aumento di 100 cellule per mm<sup>3</sup> 0,2; 0,1-0,4).

Nel trial 2, dal 6 ottobre 2008, 34/249 (14%) donne nel gruppo con nevirapina e 36/251 (14%) nel gruppo con lopinavir potenziato con ritonavir hanno manifestato l'end point primario (HR 0,97; 0,6-1,6): 61 avevano avuto un fallimento virologico (29 nel gruppo con nevirapina e 32 nel gruppo con lopinavir potenziato con ritonavir) e 9 sono decedute (5 nel gruppo nevirapina e 4 nel gruppo ritonavir potenziato lopinavir).

La differenza di efficacia dei trattamenti randomizzati variava tra il trial 1 e il trial 2 (P = 0,002 per l'interazione tra trattamento in studio e trial).

Il trattamento con lopinavir potenziato con ritonavir più tenofovir-emtricitabina è risultato superiore al trattamento con nevirapina più tenofovir-emtricitabina tra le donne con precedente esposizione peripartum ad una singola dose di nevirapina.

I regimi basati sul trattamento con lopinavir potenziato con ritonavir (o altri regimi potenti basati sulla non-NNRTI) dovrebbero essere messi a disposizione delle donne che hanno bisogno di terapia antiretrovirale dopo una recente esposizione ad una singola dose di nevirapina.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da National Institute of Allergy and Infectious Diseases to the AIDS Clinical Trials Group, National Center for Research to the General Clinical Research Center Units, National Institutes of Health. I farmaci utilizzati sono stati forniti da Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb e GlaxoSmithKline.

**Parole chiave:** nevirapina, HIV, RCT.

#### Riferimento Bibliografico

Lockman S et al. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. N Engl J Med. 2010; 363:1499-509.

### Trattamento anti-retrovirale per bambini con esposizione perinatale a nevirapina

A cura dei Dott. Giulio Giustarini e Marco Tuccori

Una singola dose di nevirapina è considerata, in condizioni di risorse limitate (ad es. in paesi in via di sviluppo), il trattamento d'elezione nella prevenzione della trasmissione madre-figlio del virus dell'immunodeficienza umana (HIV), nonostante il rischio di selezione di virus resistenti. Tuttavia, la terapia antiretrovirale ottimale per i bambini che abbiano avuto una precedente esposizione a nevirapina in singola dose non è ancora conosciuta.

Questo studio ha valutato efficacia e sicurezza del trattamento zidovudina + lamivudina in associazione a nevirapina rispetto a zidovudina + lamivudina in associazione a ritonavir potenziato con lopinavir, in bambini con infezione HIV di età compresa tra 6 e 36 mesi, ai quali era stata somministrata una singola dose di nevirapina per la prevenzione perinatale della trasmissione madre-figlio dell'HIV.

Per essere certi che i bambini fossero stati infettati da HIV durante il tempo di esposizione alla singola dose di nevirapina – e non durante l'allattamento - i criteri di inclusione specificavano inoltre che i bambini dovevano aver ricevuto una diagnosi per infezione da HIV o per sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) entro i 60 giorni di età o che si trovavano dalla nascita in regime di allattamento artificiale (formula-fed). Sono stati esclusi i bambini in trattamento per la tubercolosi.

L'arruolamento è stato stratificato per età (<12 mesi versus  $\geq 12$  mesi) e i bambini sono stati randomizzati, in un rapporto 1:1, ad uno dei due trattamenti in studio. I bambini sono stati arruolati in 9 centri di cui 4 in Sud Africa e uno in Zimbabwe, Zambia, Malawi, Uganda e Tanzania.

Le visite di *follow up* sono state effettuate dopo 2 e 4 settimane dall'inizio del trattamento, ogni 4 settimane fino alla 16<sup>a</sup> settimana, alla 24<sup>a</sup> settimana ed in seguito ogni 12 settimane.

L'*end point* primario dello studio era quello di confrontare nei due gruppi di trattamento la percentuale di fallimenti terapeutici alla 24<sup>a</sup> settimana. Il fallimento terapeutico è stato definito come un'interruzione definitiva del trattamento per qualsiasi ragione, inclusi decesso, effetti tossici e fallimento virologico (diminuzione dei livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $< 1 \log_{10}$  copie per ml a 12 e 24 settimane dall'inizio del trattamento o livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $> 400$  copie per ml dopo 24 settimane).

Gli *end point* secondari comprendevano fallimento virologico confermato o decesso entro la 24<sup>a</sup> settimana, fallimento virologico confermato o decesso in qualsiasi momento durante il periodo di follow-up e un esito combinato costituito da fallimento virologico o interruzione del trattamento in studio in qualsiasi momento durante il periodo di *follow-up*.

Per i bambini persi al *follow-up* sono stati utilizzati i dati dell'ultima misurazione disponibile dei livelli di HIV-1 RNA.

Durante lo studio, la superiorità evidenziata in analisi intermedie della terapia con ritonavir potenziata con lopinavir rispetto a quella con nevirapina ha determinato l'interruzione prematura del braccio di trattamento con nevirapina.

Sono stati arruolati 164 bambini. La percentuale mediana di linfociti CD4+ è risultata pari al 19%. Il 56% dei bambini aveva una malattia allo stadio 3 o 4 secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. La percentuale di bambini, pesata in base agli intervalli di età, che ha raggiunto l'*end point* primario è stata pari al 39,6% nel gruppo nevirapina rispetto al 21,7% osservato nel gruppo ritonavir potenziato con lopinavir (differenza: 18,6%; IC 95% 3,7-33,6, P=0,02).

La percentuale di fallimento tra i gruppi di trattamento è stata superiore nei bambini nell'intervallo d'età <12 mesi rispetto a quelli  $\geq 12$  mesi. La resistenza a nevirapina è stata verificata in 18 casi su 148 (14 di età <12 mesi). Nei 18 soggetti resistenti, la percentuale stimata di bambini che aveva raggiunto l'*end point* primario era pari all'83,3% nel gruppo nevirapina contro il 18,2% in quello ritonavir potenziato con lopinavir. Nella popolazione non resistente (n = 130), le proporzioni corrispondenti erano 35,8% e 20,3% (p=0,02).

I risultati delle analisi delle percentuali di fallimento virologico o decesso durante tutto il periodo di follow-up sono coerenti con i risultati ottenuti per l'*end point* primario. Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i due gruppi nella percentuale degli eventi avversi.

Nei bambini con precedente esposizione a una dose singola di nevirapina per la prevenzione perinatale della trasmissione dell'HIV, il trattamento con zidovudina, lamivudina più ritonavir potenziato con lopinavir è risultata avere esiti migliori rispetto alla terapia con zidovudina, lamivudina e nevirapina.

Secondo questo studio, la terapia con inibitori delle proteasi dovrebbe essere praticata come terapia iniziale nei bambini al di sotto dei 12 mesi di età che abbiano ricevuto precedentemente una dose singola di nevirapina.

Poiché nevirapina è utilizzata sia nella prevenzione perinatale che nel trattamento delle infezioni da HIV in contesti nei quali le risorse disponibili sono limitate, è evidente la necessità di provvedere urgentemente all'individuazione di alternative terapeutiche.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal Pediatric AIDS Clinical Trials Group e dal International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group con le sovvenzioni del National Institute of Allergy and Infectious Disease, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development e del National Institute of Mental Health.

**Parole chiave:** nevirapina; ritonavir potenziato con lopinavir; prevenzione trasmissione madre-figlio dell'infezione da HIV, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Palumbo P et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. N Engl J Med 2010; 363: 1510-20.

### Prevenire la trasmissione madre-figlio dell'infezione da HIV: l'obiettivo è proteggere questa e le generazioni future

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau e dei Dott. Giulio Giustarini e Marco Tuccori

L'editoriale di accompagnamento ai 2 studi sopra riportati sottolinea i nuovi importanti interrogativi che essi aprono e che dovrebbero essere affrontati:

1. sarebbe opportuno indagare su possibili differenze a lungo termine (5-10 anni) tra i due trattamenti, in situazioni di interruzione della terapia a causa di un evento tossico e di ricorso a farmaci di seconda linea;
2. è importante definire la possibilità di strategie che consentano un mantenimento della terapia base con nevirapina;
3. è necessario valutare, visto il differente costo delle terapie (inferiore per nevirapina), il ruolo di uno screening delle resistenze, per identificare soggetti candidati al trattamento con ritonavir potenziato con lopinavir, permettendo così di continuare ad utilizzare nevirapina in quella maggioranza di casi di infezione da HIV che rispondono bene a questa terapia.

#### Riferimento bibliografico

Lallemant M, Jourdain G. Preventing mother-to-child transmission of HIV protecting this generation and the next. N Engl J Med 2010; 363: 1570-2.

### Rischio di iperkaliemia associato agli inibitori selettivi della COX-2

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Gli inibitori selettivi della COX-2, ad eccezione del celecoxib, sono stati associati ad eventi avversi cardiovascolari, quali infarto miocardico, stroke e morte cardiaca improvvisa. Sebbene le evidenze attuali suggeriscano che questa classe di farmaci incrementi la comparsa di eventi trombotici a livello cardiaco, è possibile ipotizzare anche altri meccanismi. Ad esempio, è ben noto che i FANS non selettivi possono causare iperkaliemia, che nei pazienti con pregressa insufficienza renale o cardiopatia potrebbe a sua volta condurre ad anomalie elettrocardiografiche, aritmia e morte cardiaca improvvisa.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di determinare se gli inibitori selettivi della COX-2 fossero associati ad un rischio maggiore di iperkaliemia ed anomalie elettrocardiografiche rispetto ai FANS non selettivi attraverso il metodo di *matching* basato sul *propensity score*.

Lo studio di coorte retrospettivo ha incluso pazienti adulti che avevano ricevuto la prima prescrizione di FANS presso un centro di medicina generale dell'Indiana (Stati Uniti), affiliato alla *Indiana University School of Medicine*.

I pazienti eleggibili sono stati identificati attraverso un archivio computerizzato di dati clinici (*Regenstrief Medical Record System, RMRS*) contenente tra l'altro le prescrizioni farmacologiche ed i risultati degli esami strumentali e di laboratorio. La data indice è stata definita come la data della prima prescrizione di FANS tra il 1993 ed il 2006. I pazienti inclusi non avevano ricevuto prescrizioni di nessun antinfiammatorio nell'anno precedente alla data indice.

Sono stati raccolti i dati relativi alle concentrazioni sieriche di potassio ed i risultati delle procedure elettrocardiografiche ottenuti negli anni precedenti e successivi alla data indice. Il *follow-up* si concludeva dopo un anno dalla prima prescrizione o 30 giorni dall'ultima prescrizione dispensata.

Gli *outcome* primari dello studio includevano la variazione assoluta delle concentrazioni sieriche di potassio prima e dopo la data indice ed il rischio di comparsa di valori di kaliemia  $>5$  mEq/L.

E' stato considerato come valore di riferimento della concentrazione serica di potassio quello relativo alla prima analisi dopo la data indice, in quanto gli effetti dei FANS sulla funzione renale (inclusa l'omeostasi del potassio) si verificano entro pochi giorni fino ad un massimo di una settimana.

L'*outcome* secondario dello studio era rappresentato dal rischio di anomalie elettrocardiografiche dopo l'assunzione di un antinfiammatorio.

L'analisi è stata aggiustata sulla base di numerosi fattori di confondimento. Sono state considerate come covariate alcune patologie, quali artrite reumatoide, osteoartrosi, malattia coronarica o infarto miocardico, stroke o TIA, aritmia, asma o pneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale, cirrosi con ascite, lupus eritematoso sistemico, diabete ed insufficienza cardiaca congestizia, ed alcuni farmaci noti per causare iperkaliemia, quali ACE-inibitori, sartani, diuretici ed integratori di potassio.

Complessivamente sono stati inclusi nell'analisi 1.985 pazienti, di cui 213 in terapia con inibitori selettivi della COX-2 e 1.772 con FANS non selettivi.

Le concentrazioni sieriche medie di potassio nel gruppo dei trattati con inibitori selettivi della COX-2 prima e dopo la data indice erano pari a  $4,15 \pm 0,48$  mEq/L (range: 3,0-5,7) e  $4,25 \pm 0,56$  mEq/L (range: 2,9-6,2). Per i FANS tradizionali, i valori corrispondenti erano  $4,07 \pm 0,45$  mEq/L (range: 2,7-5,3) e  $4,05 \pm 0,49$  mEq/L (range: 2,4-5,7). Le variazioni assolute pre-post della kaliemia equivalevano a  $0,09 \pm 0,57$  mEq/L (range: da -1,7 a 2,0) nel gruppo degli inibitori selettivi ed a  $-0,01 \pm 0,53$  mEq/L (range: da -1,5 a 1,7) nei trattati con FANS non selettivi. Le stime grezze non evidenziavano una differenza significativa tra i due gruppi.

Dopo aggiustamento mediante *propensity score matching*, i pazienti trattati con gli inibitori selettivi della COX-2 presentavano un incremento medio nelle concentrazioni sieriche di potassio di 0,15 mEq/L ( $p=0,002$ ) rispetto al gruppo dei FANS tradizionali. Analogamente, valori di kaliemia  $>5$  mEq/L sono stati rilevati più frequentemente per gli inibitori selettivi (OR 2,56; IC 95% 1,03-6,36). Relativamente alle anomalie elettrocardiografiche, non è stata invece osservata una differenza significativa tra i due gruppi (1,16; 0,74-1,82).

Lo studio presenta alcuni limiti che dovrebbero essere considerati al fine di un'interpretazione corretta dei risultati. I dati provengono da un unico centro di medicina generale e potrebbero non essere generalizzabili. A causa della piccola dimensione del campione, la potenza dello studio non è sufficiente per individuare piccole differenze tra i gruppi relativamente alle anomalie elettrocardiografiche. Poiché il database utilizzato si riferisce solo ai FANS da prescrizione, non è stato possibile accertare se i pazienti assumessero antinfiammatori da banco.

L'analisi ha dimostrato che l'uso di inibitori selettivi della COX-2 è associato ad un rischio maggiore di iperkaliemia rispetto ai FANS tradizionali. Non è stato invece osservato un aumento del rischio di aritmia. I risultati necessitano comunque di una conferma tramite l'attuazione di studi epidemiologici che prevedano un numero maggiore di pazienti.

I prescrittori dovrebbero considerare il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di potassio nei pazienti in terapia con inibitori selettivi della COX-2 che sono a rischio di iperkaliemia od eventi cardiovascolari.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** inibitori selettivi della COX-2, iperkaliemia, studio di coorte retrospettivo.

#### Riferimento Bibliografico

Aljadhey H et al. Risk of hyperkalemia associated with selective COX-2 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; DOI: 10.1002/pds.2011.

### Confronto tra farmaci di fondo (DMARD), glucocorticoidi e farmaci biologici sulla progressione radiografica del danno nell'artrite reumatoide: i risultati di una metanalisi

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Nell'ultimo decennio nella terapia dell'artrite reumatoide (AR) sono stati introdotti alcuni farmaci biologici immunoselettivi, efficaci, ma molto costosi. Attualmente essi sono utilizzati come farmaci di seconda linea, sebbene nei trial clinici siano stati somministrati a pazienti che non avevano precedentemente assunto farmaci di fondo e alcune linee guida li raccomandano come trattamento di prima linea per pazienti con sospetta prognosi infausta. Nei prossimi anni, l'approvazione di nuovi farmaci biologici relativi ad un ampio spettro di malattie potrà causare un marcato incremento dei costi: è quindi necessario assicurare che i farmaci più economici siano stati pienamente sfruttati.

Lo scopo di questa metanalisi di RCT, effettuata in accordo al protocollo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement*), è stato quantificare gli effetti dei farmaci e dei metodi di trattamento approvati (DMARD, glucocorticoidi, farmaci biologici e terapie di combinazione) sulla percentuale di progressione annuale di distruzione articolare, valutata mediante esame radiografico in pazienti con AR.

Sono stati inclusi RCT pubblicati su riviste *peer-reviewed* che avevano come *outcome* primario o secondario lo *score* delle radiografie delle articolazioni effettuate a distanza di almeno 3 mesi, indipendentemente dalla dimensione del campione e dall'anno di pubblicazione. Sono stati inclusi pazienti con AR diagnosticata in accordo ai criteri dell'*American College of Rheumatology* (ACR) del 1958 e del 1987. Per gli studi effettuati prima del 1959 sono state accettate le definizioni di AR dichiarate nello studio.

Sono stati definiti 5 gruppi principali:

- *Gruppo 1:* singolo DMARD *versus* singolo DMARD. In 9 metanalisi (analisi I-IX), ognuno dei seguenti 9 DMARD era analizzato in confronto ad un altro DMARD: leflunomide, metotressato, sulfasalazina, sali d'oro iniettabili, cloroquina, ciclosporina A, D-penicillamina, sali d'oro *per os*, azatioprina. In base al livello di significatività delle 9 metanalisi, i DMARD sono stati classificati principalmente come efficaci e meno efficaci.
- *Gruppo 2:* singolo DMARD *versus* placebo o analogo (es. farmaci noti per non avere effetto sulla progressione radiografica, come FANS, altri analgesici o una dose minima di un farmaco attivo). Questo tipo di metanalisi ha coinvolto i DMARD del gruppo 1 con l'eccezione dell'azatioprina, che non è stata valutata in studi controllati *versus* placebo, e con l'aggiunta di

uno studio sulla ciclofosfamide. Sono state poi effettuate 2 sottoanalisi: nella prima sono stati considerati solo i DMARD efficaci (analisi Ia) e nella seconda sono stati valutati i DMARD efficaci escludendo gli studi che contribuivano all'eterogeneità (analisi Ib). I DMARD sono stati definiti efficaci o meno efficaci in base ai risultati ottenuti dall'analisi del gruppo 1.

- *Gruppo 3*: combinazione di DMARD *versus* DMARD singolo. Sono state eseguite 2 metanalisi: una ha valutato l'effetto di 2 DMARD verso un singolo DMARD (analisi I) e l'altra ha valutato l'effetto di 3 DMARD verso uno solo (analisi II). In una sottoanalisi tutti gli studi di combinazione sono stati integrati in un'unica metanalisi (I + II).
- *Gruppo 4*: glucocorticoidi con o senza un DMARD *versus* placebo o analogo con o senza un DMARD. Sono state effettuate due metanalisi: una di tutti gli studi di questo gruppo (analisi I) e l'altra in cui gli studi che contribuivano all'eterogeneità sono stati eliminati (analisi Ia).
- *Gruppo 5*: combinazione di farmaci biologici più metotressato (MTX) *versus* MTX o altro DMARD con o senza glucocorticoidi. Le combinazioni che hanno incluso un agente biologico sono state confrontate con differenti controlli: agente biologico combinato con MTX *versus* MTX da solo (analisi I), agente biologico combinato con MTX *versus* combinazione di DMARD dopo 1 anno (analisi II), agente biologico combinato con MTX *vs* combinazioni di DMARD dopo 2 anni (analisi IIa) e agente biologico combinato con MTX *versus* combinazione di DMARD più glucocorticoidi (analisi III).

Gli antagonisti del TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab e certolizumab\*), gli anticorpi anti CD20 (rituximab) e l'inibitore della costimolazione delle cellule T (abatacept) sono stati valutati in combinazione con MTX. Inoltre, il tocilizumab, antagonista dell'IL-6, è stato testato come singola terapia *versus* MTX e l'anakinra, antagonista del recettore dell'IL-1, è stato testato *versus* placebo. Per gli studi biologici a più bracci, con differenti dosi di farmaco, è stato considerato il braccio con la dose utilizzata nella pratica clinica.

L'*outcome* è stata la differenza delle percentuali di progressione radiografica annuale (PARPR, *Percentage of the Annual Radiographic Progression Rate*) tra i 2 gruppi randomizzati.

Gli studi sono stati identificati utilizzando le seguenti fonti: *Cochrane database, PubMed, EMBase e ClinicalTrials.gov*.

Sono stati inclusi 70 studi, di cui il primo risalente al 1955 e l'ultimo al 2009.

- *Gruppo 1*: rispetto al DMARD di controllo, i sali d'oro ev, la sulfasalazina, il MTX, la D-penicillamina, la leflunomide e la ciclosporina non hanno dimostrato effetti significativamente differenti (rispettivamente 0,70 [-2,6, 1,2], p=0,47; -0,13 [-0,45, 0,19], p=0,43; -0,32 [-0,7, 0,05], p=0,09; -0,04 [-2,01, 1,93], p=0,97; -0,06 [-0,33, 0,20], p=0,63; -0,63 [-1,31, 0,05], p=0,07), mentre la cloroquina, i sali d'oro *per os* e l'azatioprina sono risultati meno efficaci (rispettivamente 1,04 [0,65-1,42], p<0,001; 1,15 [-0,07, 2,36], p=0,06; 1,31[0,62, 2,00], p<0,001).
- *Gruppo 2*: i DMARD si sono rivelati più efficaci del placebo, sia nell'analisi generale che nelle sottoanalisi (analisi generale: -1,24 (-1,96, -0,53), p=0,0007; analisi Ia: -1,38 (-2,05, -2,72), p=0,0001; analisi Ib: -0,65 (-1,05, -0,25), p=0,002).
- *Gruppo 3*: i DMARD in combinazione sono più efficaci rispetto alla monoterapia (analisi I: -0,62 [-1,00, -0,24], p=0,001; analisi II: -1,24 [-2,18, -0,30], p=0,009; analisi I+II: -0,71 [-1,03, -0,4], p=0,00001).
- *Gruppo 4*: i glucocorticoidi con o senza DMARD sono risultati superiori al placebo con o senza DMARD (analisi I: -0,70 [-1,12, -0,29], p=0,0008; analisi Ia: -0,54 [-0,71, -0,38], p=0,00001).
- *Gruppo 5*: i farmaci biologici + MTX si sono dimostrati significativamente più efficaci rispetto a MTX da solo (analisi I: -0,61 [-0,72, -0,51], p=0,00001) e a 2 DMARD dopo 1 anno (analisi II: -0,68 (-1,01,-0,35), p=0,0001), ma non rispetto a 2 DMARD dopo 2 anni (analisi IIa: 0,03 [-0,34, 0,40], p=0,87) o a 2 DMARD+glucocorticoidi (analisi III: -0,07 [-0,25, 0,11], p=0,44).

Questa è la prima metanalisi che ha incluso tutti i principali farmaci antireumatici in una singola revisione, includendo gli effetti di differenti combinazioni di farmaci. I risultati hanno dimostrato che il trattamento con un singolo DMARD o glucocorticoide riduce l'evidenza radiografica di distruzione articolare del 48-72% rispetto al placebo e che una terapia aggressiva di combinazione con 2 o 3 DMARD, un DMARD più un glucocorticoide o un DMARD più un agente biologico riduce la distruzione articolare, valutata radio graficamente, del 50-84% rispetto ad una terapia con un singolo DMARD.

La metanalisi ha confermato che: 1) un trattamento aggressivo con una combinazione di DMARD riduce il danno articolare rispetto all'impiego di un singolo DMARD; 2) la combinazione di DMARD, specialmente se associati ad un trattamento intermittente con glucocorticoidi, può essere tanto efficace quanto un farmaco biologico più MTX. La raccomandazione di un trattamento con DMARD come prima scelta per l'AR rimane quindi valida. I farmaci biologici dovrebbero essere riservati ai pazienti per cui l'AR non risulta sufficientemente controllata con una combinazione di DMARD.

Un uso più intensivo di DMARD e glucocorticoidi può ridurre il numero di pazienti per cui i farmaci biologici risultano necessari. In futuro, gli effetti dei farmaci biologici dovrebbero essere confrontati con una terapia di combinazione comprendente DMARD e glucocorticoidi.

\* *Farmaco non in commercio in Italia.*

**Conflitto d'interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** DMARD/farmaci biologici, artrite reumatoide, metanalisi.

#### Riferimento bibliografico

Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2852-63.

### **Clopidogrel con o senza omeprazolo nella malattia coronarica: i risultati dello studio COGENT (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial*)**

A cura delle Dott.sse Francesca Bedussi e Laura Franceschini

Sono stati di recente sollevati dei dubbi sul potenziale degli inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitors*, PPI) di compromettere l'efficacia di clopidogrel, ma gli studi ad oggi disponibili hanno dato risultati contrastanti.

Lo studio COGENT, (gennaio-dicembre 2008), RCT di fase III, multicentrico (393 siti in 15 paesi), in doppio cieco, controllato verso placebo, è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza della co-somministrazione di clopidogrel e PPI in pazienti con malattia coronarica in doppia terapia antiaggregante (clopidogrel + ASA).

I criteri di inclusione comprendevano: età  $\geq 21$  anni; pazienti con malattia coronarica acuta o in attesa di posizionamento di stent coronarico e trattamento con clopidogrel ed ASA programmato per almeno 12 mesi.

I criteri di esclusione sono stati: trattamenti farmacologici a breve o lungo termine con PPI, H<sub>2</sub>-antagonisti, sucralfato o misoprostolo, anamnesi positiva per esofagiti erosive, varici esofagee o gastriche, interventi chirurgici non endoscopici in sede gastrica; assunzione di clopidogrel o altre tienopiridine per più di 21 giorni prima della randomizzazione; trattamento anticoagulante orale che non poteva essere sospeso senza rischi per l'intera durata dello studio, recente terapia fibrinolitica. I

pazienti ricoverati e dimessi in modo imprevisto nelle 48 ore successive alla randomizzazione sono stati esclusi.

Tutti i pazienti, trattati con ASA (75-325 mg) per os, sono stati poi randomizzati a ricevere clopidogrel 75 + omeprazolo 20 mg (gruppo omeprazolo) o clopidogrel da solo (gruppo controllo). La randomizzazione è stata effettuata utilizzando blocchi stratificati per riscontro sierologico di *Helicobacter Pylori* (positivo o negativo) ed uso (o non uso) concomitante di farmaci anti-infiammatori non steroidei diversi dall'ASA, inclusi gli inibitori selettivi o non selettivi della cicloossigenasi-2.

L'*end point primario* di efficacia era rappresentato dal tempo intercorso fra la randomizzazione e la prima manifestazione di eventi clinicamente significativi a carico del tratto gastrointestinale superiore: sanguinamento evidente di origine gastroduodenale (confermato da un esame endoscopico o radiografico) o di origine sconosciuta; sanguinamento occulto di verosimile origine gastrointestinale con documentata diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o dell'ematocrito  $\geq 10\%$  rispetto al basale; ulcera gastroduodenale sintomatica non complicata (confermata tramite esame endoscopico o radiografico); dolore addominale persistente di verosimile origine gastrointestinale con una durata di almeno 3 giorni ed associato ad almeno 5 erosioni gastriche (confermate endoscopicamente), ostruzione o perforazione.

L'*end point secondario* era rappresentato dal tempo intercorso fra la randomizzazione e la prima manifestazione di malattia da reflusso gastroesofageo, evidenziata dalla conferma endoscopica di un'esofagite erosiva sintomatica.

L'*end point cardiovascolare* primario di sicurezza era un composito di mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, rivascolarizzazione coronarica o stroke ischemico.

Dei 5.000 pazienti che si era previsto di arruolare, 3.873 sono stati randomizzati e di questi 3.761 sono stati inclusi nello studio (1.876 assegnati al gruppo omeprazolo e 1.885 assegnati al gruppo di controllo). La durata media del follow-up è stata 106 giorni (durata massima 341 giorni). La popolazione in studio era rappresentata da individui con elevato rischio di morte per cause cardiovascolari, di cui oltre un quarto con positività anamnestica per infarto miocardico. La compliance dei pazienti è stata 84,5% nel gruppo omeprazolo e 83,3% nel gruppo di controllo.

Dei 3.761 pazienti inclusi nello studio, 51 hanno manifestato eventi gastrointestinali; la frequenza di un evento clinicamente significativo a 180 giorni, calcolata tramite la tecnica analitica di Kaplan-Meier, è risultata pari a 1,1% nei pazienti che assumevano omeprazolo rispetto al 2,9% dei controlli (HR 0,34; IC 95%, 0,18-0,63;  $p < 0,001$ ). La frequenza di sanguinamento gastrointestinale superiore evidente è stata ridotta dalla co-somministrazione di omeprazolo rispetto al gruppo controllo (0,13; 0,03-0,56;  $p = 0,001$ ). In 109 pazienti si è verificato un evento cardiovascolare con una frequenza del 4,9% nel gruppo omeprazolo rispetto al 5,7% del gruppo controllo (HR con omeprazolo 0,99; 0,68-1,44;  $p = 0,96$ ); il sottogruppo di pazienti ad alto rischio non aveva mostrato eterogeneità significativa rispetto al gruppo di controllo.

I 2 gruppi non mostravano, inoltre, differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi avversi gravi, anche se il rischio di sviluppare diarrea aumentava nei pazienti trattati con omeprazolo.

Lo studio presenta alcuni limiti: è stato interrotto prematuramente per mancanza di finanziamenti, perciò il numero di eventi osservati è risultato inferiore a quello atteso, il che rende statisticamente meno rilevanti le conclusioni; l'intervallo di confidenza del rapporto di rischio per il calcolo degli eventi cardiovascolari è troppo ampio, perciò l'assenza di interazioni farmacologiche fra clopidogrel e PPI non può essere considerata un dato definitivo; inoltre, la formulazione farmaceutica utilizzata nello studio differisce da quella del farmaco generico soprattutto per quanto concerne la cinetica di eliminazione; infine, lo studio non è stato disegnato per evidenziare le

differenze fra i diversi PPI per quanto riguarda la possibile interazione farmacologica con il clopidogrel.

Nei pazienti con malattia coronarica che ricevono doppia terapia antiaggregante, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del sanguinamento gastrointestinale a seguito di terapia con PPI, mentre non risulta esservi un'interazione fra PPI e clopidogrel clinicamente significativa dal punto di vista cardiovascolare.

Tuttavia, questi risultati non escludono la possibilità di una differenza clinicamente rilevabile in termini di eventi cardiovascolari a causa dell'uso di PPI.

Rimane ancora molto da chiarire per determinare quale sia il migliore approccio terapeutico al fine di garantire protezione gastrica ai pazienti in terapia antiaggregante, ma l'azione profilattica dei PPI sembra promettente.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Cogentus Pharmaceuticals.

**Parole chiave:** omeprazolo, clopidogrel, malattia coronarica, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Bhatt DL et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *New Engl J Med* 2010, 10.1056/NEJMoa1007964.

### **Impatto di interazioni farmacologiche, dose e durata della terapia sul rischio di fratture dell'anca associato all'uso di benzodiazepine in pazienti anziani**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'associazione tra benzodiazepine (BDZ) e rischio di fratture dell'anca in pazienti anziani è ampiamente descritta in letteratura. Malgrado precedenti studi abbiano mostrato un incremento del rischio solo per i composti a lunga durata d'azione, evidenze più recenti hanno indicato anche le molecole a breve durata d'azione e zolpidem come fattori di rischio di cadute e fratture dell'anca. È plausibile che l'incremento del rischio sia funzione della concentrazione di farmaco accumulata, e quindi della dose somministrata, piuttosto che della sua emivita. Pertanto, alterazioni metaboliche, come disfunzioni epatiche e renali, e interazioni farmacologiche possono ridurre la clearance delle BDZ.

L'obiettivo di questo studio è stato determinare in che modo il rischio di fratture dell'anca associato all'uso di BDZ possa essere influenzato da fattori che ne alterino i livelli plasmatici e l'efficacia, quali dosaggio e durata della terapia, interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche con terapie concomitanti e comorbidità.

Lo studio caso-controllo nested è stato condotto in una coorte di individui  $\geq 65$  anni inseriti nel programma di assistenza farmaceutica (PACE) di Medicare tra il 1994 e il 2005; sono stati identificati, e definiti casi, tutti i pazienti con un ricovero ospedaliero per frattura dell'anca nel periodo 1995-2005. Per ogni caso di frattura dell'anca ( $n=17.198$ ) sono stati individuati 5 controlli ( $n=85.990$ ), selezionati alla stessa data indice (corrispondente al ricovero) dei rispettivi casi.

I casi e i controlli dovevano avere fruito sia di un servizio non prescrittivo (medico) sia di una prescrizione farmaceutica almeno una volta nei tre semestri precedenti la data indice. Al fine di garantire un quadro terapeutico completo, sono stati esclusi tutti i casi e i controlli che erano già ricoverati presso ospedali o case di cura nei 3 mesi precedenti alla data indice.

L'esposizione primaria è stata calcolata come il consumo di BDZ nelle due settimane precedenti la data indice, sulla base della data di dispensazione della ricetta, dei giorni di terapia, della quantità e della potenza del farmaco. Sono state considerate tutte le BDZ disponibili, dispensate nei 90 giorni precedenti la data indice. È stata definita come esposizione a BDZ, la presenza di almeno una prescrizione con relativa dispensazione nei 14 giorni precedenti la data indice. Il consumo di BDZ è stato categorizzato in base all'emivita, alla dose prescritta ed alla durata della terapia.

In funzione dell'emivita, le BDZ sono state distinte in: a breve durata d'azione (*short-acting*, con emivita  $\leq 24$ h: alprazolam, estazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, eszopiclone, zaleplon e zolpidem) e a lunga durata d'azione (*long-acting*, con emivita  $>24$ h: clordiazepossido, clonazepam, clorazepato, diazepam, flurazepam, alazepam e quazepam).

La dose giornaliera di BDZ è stata stimata dividendo la quantità di farmaco dispensata per i giorni di terapia, standardizzata dividendola per il numero di DDD (defined daily dose) e classificata come dose bassa ( $\leq 0,5$  DDD), media ( $0,5-1$  DDD) e alta ( $>1$  DDD).

In funzione della data di prima prescrizione di BDZ nei 12 mesi precedenti la data indice è stato identificato il tempo di esposizione. I pazienti sono stati classificati in nuovi utilizzatori se la durata della prima prescrizione di BDZ terminava nei 14 giorni precedenti la data indice, con un wash-out di 12 mesi in caso di precedente esposizione. Gli utilizzatori sono stati ulteriormente raggruppati in 7 categorie in funzione della data di prima prescrizione precedente la data indice (0-14 giorni, 15-30, 31-60, 61-90, 91-180, 181-270, 271-360).

In accordo a DRUGDEX, Stockley's Drug Interactions e Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, sono state definite le possibili interazioni delle BDZ sotto il profilo farmacocinetico e farmacodinamico e identificate come l'uso concomitante di almeno un farmaco la cui durata di prescrizione terminava nelle due settimane precedenti l'insorgenza dell'outcome. Le interazioni BDZ-comorbidità sono state identificate tramite una ricerca per codici diagnostici (ICD-9) nei 12 mesi precedenti.

Sul totale della popolazione in studio, i casi eleggibili risultavano più anziani rispetto ai controlli, con maggiore prevalenza femminile e con un uso più frequente di BDZ nei 14 giorni antecedenti la data indice. Tra questi, 2.840 casi e 11.410 controlli avevano ricevuto una BDZ. Alprazolam, lorazepam e zolpidem sono risultate le BDZ maggiormente prescritte; l'esposizione era prevalentemente a dosi basse.

In riferimento al non utilizzo, il rischio di fratture dell'anca associato all'uso di BDZ (RR grezzo 1,30; IC 95% 1,24-1,36) è risultato attenuato quando è stato controllato per i principali fattori di confondimento, quali le caratteristiche socio-demografiche, l'uso di risorse sanitarie, le patologie e le terapie concomitanti (1,16; 1,10-1,22). L'aumento del rischio di fratture era associato all'esposizione a BDZ *short-acting* (1,19; 1,13-1,26) ma non *long-acting* (1,05; 0,94-1,16). Relativamente alle molecole maggiormente prescritte, è emerso un incremento del rischio per zolpidem (1,26; 1,11-1,44) e lorazepam (1,29; 1,19-1,40), ma non per alprazolam (1,01; 0,92-1,11). Il rischio di fratture era dose-dipendente e più alto a dosi giornaliere  $>1$  DDD (1,32; 1,17-1,48); l'esposizione a BDZ nei 14 giorni precedenti la data indice comportava l'aumento maggiore del rischio rispetto al non uso (2,05; 1,52-2,77). Il rischio incrementava anche in corso di terapie concomitanti all'uso di alprazolam (1,51; 1,34-1,69), lorazepam (1,94; 1,74-2,17) e zolpidem (1,71; 1,44-2,03).

Il rischio di fratture dell'anca è più alto subito dopo l'inizio della terapia con BDZ e a dosi maggiori. Le interazioni farmacologiche in corso di terapia concomitante con alprazolam, lorazepam e zolpidem possono avere un forte impatto su tale rischio, per cui andrebbero evitate o, in caso di impossibilità, associate alle dosi minime possibili di BDZ.

I limiti più importanti dello studio sono correlati alla fonte dati utilizzata. I dati di dispensazione, infatti, non garantiscono la reale assunzione del farmaco e mancano informazioni relative all'uso di prodotti da banco che possono modificare l'effetto delle BDZ.

Non possono essere escluse misclassificazioni della dose giornaliera, essendo quest'ultima calcolata in base alle informazioni sul numero di giorni di terapia che non tengono conto dell'uso saltuario del farmaco; né tantomeno può essere escluso un possibile effetto della misclassificazione di quei casi che hanno assunto BDZ in maniera discontinua nei 12 mesi precedenti il ricovero. Sebbene le prescrizioni di bifosfonati ed altri farmaci per l'osteoporosi siano state considerate come variabile proxy per controllare il rischio relativo alla gravità delle patologie concomitanti, non può essere esclusa la presenza di fattori di confondimento residuali (*residual confounding*) e per indicazione terapeutica (*confounding by indication*).

**Conflitto di interesse:** un autore è dipendente presso l'azienda farmaceutica Boehringer Ingelheim; un altro ha ricevuto fondi dal National Institute of Aging of the National Institutes of Health. Un altro autore ha dichiarato di aver ricevuto grant da AstraZeneca per motivi non correlati al presente studio.

**Parole chiave:** BDZ, rischio di fratture, studio caso-controllo.

#### Riferimento bibliografico

Zint K et al. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; DOI: 10.1002/pds.2031.

### Uso di ormoni in post-menopausa e rischio di nefrolitiasi: i risultati dei *Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials*

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

La nefrolitiasi è una patologia comune che colpisce il 5-7% delle donne in post-menopausa negli Stati Uniti. Oltre al dolore acuto, la formazione di calcoli renali può causare complicanze a lungo termine quali insufficienza renale. Le differenze dell'incidenza della nefrolitiasi in relazione al sesso possono essere attribuite ad un possibile ruolo protettivo degli estrogeni contro la formazione dei calcoli renali nelle donne in pre-menopausa. Poiché il processo di formazione di calcoli renali è influenzato dallo stile di vita e da altri fattori correlati allo stato di salute, il reale impatto della terapia con estrogeni sul rischio di formazione di calcoli renali è difficile da dedurre dai soli studi osservazionali che finora hanno mostrato risultati contrastanti (*Heller HJ et al. J Urol. 2002;168:1923-7. Dey J et al. J Urol. 2002;167:169-71. Mattix Kramer HJ et al. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1272-7*); tuttavia di fatto, non sono ancora stati condotti trial clinici con questo scopo.

Obiettivo di questo studio è fornire nuove evidenze relative all'effetto della terapia con estrogeni sull'incidenza di nefrolitiasi.

Lo studio *Women's Health Initiative (WHI) postmenopausal hormone therapy (HT)*, un ampio RCT in doppio cieco, placebo-controllato, ha incluso due diversi studi che hanno esaminato l'impatto della terapia ormonale (HT) in donne che hanno subito o meno isterectomia. Nell'ambito di questo trial, condotto in oltre 40 centri americani, sono state arruolate, tra il 1993 e il 1998, 27.347 donne di età compresa tra 50 e 79 anni, di cui 10.739 donne in post menopausa con isterectomia nel trial con soli estrogeni, e 16.608 che non hanno subito isterectomia nel trial con somministrazione di estrogeni + progestinici (E + P).

Le donne arruolate nel trial con soli estrogeni sono state randomizzate a ricevere 0,625 mg/die di estrogeni equini coniugati (CEE) o placebo. Alle donne nel trial E + P è stata somministrata una singola compressa di CEE + 2,5 mg/die di medrossiprogesterone acetato o placebo. Il trial E + P è stato interrotto precocemente dopo un *follow-up* medio di 5,6 anni poiché i benefici complessivi della terapia E + P sono stati controbilanciati dagli effetti negativi. Anche il trial CEE è stato interrotto precocemente dopo un *follow-up* medio di 7,1 anni a causa dell'incremento del rischio di stroke, a fronte di nessun beneficio sulla malattia coronarica.

La valutazione al basale ha previsto la compilazione di dettagliati questionari auto-somministrati volti a valutare le caratteristiche demografiche, cliniche, sociali, comportamentali e alimentari delle partecipanti allo studio. Sono stati rilevati anche altezza, peso ed indice di massa corporea (BMI); inoltre, le pazienti dei trial HT sono state sottoposte anche ad una visita clinica e ginecologica al basale.

I bracci di controllo e di trattamento sono risultati equilibrati relativamente a caratteristiche demografiche e fattori di rischio per la formazione di calcoli renali quali stile di vita e abitudini alimentari. Circa il 4% della popolazione in studio ha segnalato una storia di nefrolitiasi già al momento dello screening. L'uso di HT è stato dichiarato dal 26% delle donne arruolate nel trial E + P e dal 47% delle donne isterectomizzate.

Delle 27.347 donne randomizzate nei trial HT, 2.727 non hanno fornito dati riguardanti una storia di calcolosi renale all'inizio dello studio, pertanto sono state escluse dall'analisi; delle rimanenti 24.620 pazienti, 9.607 donne erano state arruolate nell'ambito dello studio E + P e 15.103 nell'ambito dello studio CEE.

In totale, sono stati registrati 335 casi incidenti di calcolosi renale nel gruppo in trattamento attivo e 284 nel gruppo di controllo. La terapia con ormoni è risultata associata ad un incremento significativo nel rischio di nefrolitiasi passando da 34 a 39 casi per 10.000 anni-persona (HR 1,21; IC 95% 1,03-1,44).

Dopo censura dei dati relativi alle donne che hanno interrotto il trattamento con il farmaco in studio, la terapia ormonale ha determinato un aumento del 39% nell'incidenza di nefrolitiasi (1,39; 1,08-1,78). La terapia ormonale ha incrementato il rischio di nefrolitiasi in misura simile in entrambi gli studi (HR 1,24 e 1,19 per i trial E + P e CEE, rispettivamente). L'insorgenza di nefrolitiasi è risultata 5 volte più comune nelle donne con storia di calcolosi renale all'inizio dello studio, anche se questa maggiore incidenza non è risultata significativamente alterata dalla terapia con estrogeni. Non è stata rilevata alcuna relazione particolare con età, etnia, BMI, precedente terapia ormonale, uso di caffè o diuretici tiazidici ( $p \geq 0,20$ ).

Le curve di Kaplan-Meier hanno mostrato una divergenza a partire dal secondo anno successivo alla randomizzazione, momento in cui alcune donne, già arruolate nel trial WHI-HT, sono state anche arruolate nel trial WHI-CaD, che prevedeva la somministrazione di supplementi di calcio e vitamina D. Questo trial suggerisce un incremento ( $p=0,11$ ) del rischio di formazione di calcoli renali, maggiore per l'associazione HT + CaD rispetto a CaD + placebo (1,40; 0,95-2,05).

Lo studio presenta alcuni limiti quali l'autovalutazione dell'incidenza della nefrolitiasi mediante questionari, non confermata dalla revisione della documentazione e la valutazione di un solo schema di dosaggio, riducendo la generalizzazione dei risultati.

Questi risultati indicano che la terapia con estrogeni aumenta il rischio di nefrolitiasi in donne sane in post-menopausa, con meccanismo ancora da determinare.

Tali risultati vanno tenuti in considerazione al momento della prescrizione di estrogeni dopo la menopausa.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal National Heart, Lung and Blood Institute, dal National Institutes of Health e da U.S. Department of Health and Human Services.

**Parole chiave:** estrogeni, nefrolitiasi, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Maalouf NM et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis. Results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. Arch Intern Med. 2010; 170 (18): 1678-85.

---

### - Dispositivi medici in evidenza -

---

#### Sollievo dei sintomi correlati ad impianto di stent: revisione delle soluzioni ingegneristiche e farmacologiche

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Il posizionamento di stent ureterali è una pratica di routine, in particolare nelle procedure ureteroscopiche. Tuttavia, gli *stent* sono associati ad effetti collaterali significativi, come dolore che inficia le attività quotidiane, sintomi urinari e riduzione delle *performance* lavorative e della qualità della vita. Nel tempo, è stato sviluppato un questionario validato, l'USSQ (*Ureteral Stent Symptom Questionnaire*) per determinare se i nuovi stent migliorano i sintomi correlati.

Per valutare l'impatto delle nuove tecnologie e delle misure farmacologiche sulla riduzione della morbilità correlata a *stent*, gli autori di questo studio hanno revisionato la letteratura, tramite una ricerca su Medline, utilizzando i termini "*stent*", "*ureteral stent*", "*ureteral stone*", "*ureteroscopy*", "*USSQ*" e "*stent related symptoms*". Sono stati identificati gli studi che riportavano gli effetti collaterali correlati al posizionamento di *stent*. Gli studi sono stati classificati in due gruppi, quelli in cui sono state utilizzate tecniche di ingegneria e quelli di farmacologia.

Poiché non è stato stabilito un trattamento standard, per ridurre il rischio di *bias*, sono stati inclusi gli studi con un gruppo controllo e un'adeguata dimensione del campione.

Nella revisione sono stati inclusi 11 RCT nel campo dell'ingegneria (4 hanno utilizzato il questionario validato USSQ, 6 un altro questionario e 1 modelli animali) e 6 di farmacologia (4 con il questionario USSQ e 2 con un altro questionario).

#### Studi di Ingegneria

Una serie di caratteristiche fisiche (materiale, diametro, lunghezza e forma) può influire sui sintomi correlati agli *stent*. Inoltre, sono disponibili *stent* che si dissolvono e *stent* con una serie di rivestimenti, tra cui quelli medicati. I progressi in questo settore sono ostacolati dalla mancanza di ricerca scientifica di base, incluso un valido modello animale.

**Materiale.** Il silicone è stato considerato quello con la migliore compatibilità con i tessuti grazie alla sua natura non tossica e inerte. Tuttavia, anche gli *stent* al silicone presentano degli inconvenienti (incrostazione, migrazione e deformazione) per cui non sono utilizzati di *routine*.

Alcune evidenze suggeriscono che gli *stent* a base di biomateriali più morbidi sono meglio tollerati rispetto a quelli più duri, che sono associati ad una maggiore incidenza di disuria, dolore renale e sovrappubico, mentre non sono state osservate differenze nell'incidenza di urgenza e frequenza urinaria, nella nicturia o nell'ematuria.

Altri autori non hanno riscontrato differenze significative per quanto riguarda l'impatto sulla qualità della vita tra 2 *stent* (uno più duro e l'altro più morbido), con caratteristiche strutturali e funzionali simili, prodotti dalla stessa ditta.

In un altro studio in cui sono stati utilizzati *stent* con materiale diverso, sono state riscontrate alcune differenze nei sintomi riportati dai pazienti. Tuttavia, pur avendo utilizzato il questionario USSQ, poiché aveva un basso potere statistico, i risultati devono essere confermati.

Dimensioni. Le dimensioni possono essere modificate aggiustando il diametro o la lunghezza. In uno studio che ha confrontato *stent* con diametri diversi, non sono state osservate differenze statisticamente significative, anche se nei gruppi con *stent* a diametro superiore è stata osservata una tendenza verso un punteggio maggiore di dolore e di sintomi irritativi. Al tempo stesso quelli con diametro inferiore erano associati ad una maggiore incidenza di migrazione.

In uno studio è stato evidenziato che *stent* più lunghi erano associati ad un'incidenza e severità di frequenza e urgenza urinaria statisticamente superiori, ma non a nicturia, incontinenza, ematuria o dolore alla vescica o al fianco.

Inoltre, alcune evidenze suggeriscono che i sintomi correlati allo *stent* non sono correlati al posizionamento dell'estremità prossimale (pelvi *versus* calice superiore), ma a quella distale.

Forma. L'irritazione vescicale dovuta a *stent* ureterale ha portato allo sviluppo di un dispositivo noto come Tail Stent®, con una treccina prossimale 7Fr e un'asta ad un'estremità distale dritta senza lume 3Fr che risiede nella vescica. In un *trial* in singolo cieco su 60 pazienti il Tail Stent® ha ridotto in misura statisticamente significativa l'irritazione rispetto a quello standard. In un altro studio sono stati valutati *stent* ureterali con estremità ad ansa breve e lunga con *stent* Polaris e Percuflex Plus® come controlli, ipotizzando che sostituendo l'estremità distale a treccina con un'estremità con ansa breve o lunga potesse ridurre i fastidi grazie ad una minore massa e materiale nella vescica. Tuttavia, non sono state osservate differenze significative.

Nuovi *stent*. Per preservare il drenaggio mentre si minimizzano i sintomi irritativi è stato sviluppato uno *stent* a rete, leggero e che si autoespande. Uno studio condotto su animali ha confrontato le reazioni tissutali e le caratteristiche del flusso associate ad uno *stent* a rete con uno tradizionale. Non sono state osservate differenze significative, ma lo *stent* a rete era associato ad una minore incidenza di infiammazione e ad una maggiore velocità di flusso ad 1 e a 6 settimane.

Di recente sono stati sviluppati materiali bioassorbibili e dissolvibili per *stent* di drenaggio ureterale allo scopo di eliminare la necessità di rimozione cistoscopica.

In uno studio multicentrico è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza di uno *stent* biodegradabile. Il 90% degli *stent* si è dissolto come atteso, con un tempo mediano di eliminazione di 8 giorni e l'89% dei pazienti era soddisfatto dell'esperienza. In altri studi è stato evidenziato che gli *stent* biodegradabili sono biocompatibili, riducendo la possibilità di una procedura secondaria.

Inoltre, in un *trial* multicentrico sono state valutate l'efficacia e la sicurezza a breve termine di *stent* medicati con ketorolac rispetto a Percuflex Plus®. Lo *stent* medicato si è dimostrato complessivamente sicuro; tuttavia, non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini di visite mediche non programmate, nella necessità di una rimozione precoce, nella dose di analgesici e negli *score* del dolore. Il principale ostacolo per l'utilizzo di *stent* medicati consiste nella natura dell'urotelio, che può rappresentare una barriera troppo grande per il rilascio del farmaco. Inoltre, la concentrazione del farmaco e il tempo di contatto nell'uretere possono essere troppo limitati. Nonostante ciò, in ultima analisi, gli *stent* medicati possono rappresentare la migliore soluzione a questo problema clinico, combinando l'azione dei farmaci con uno *stent* espandibile che può rilasciare il farmaco attraverso l'endotelio.

### Studi di Farmacologia

La risposta dell'uretere agli agenti farmacologici è stata studiata *in vitro* e nei *trial* clinici. *In vitro* sono stati confrontati gli effetti di un FANS, di un calcio-antagonista e di un alfa-bloccante sull'attività della muscolatura liscia dell'uretere in campioni ottenuti dai pazienti. Nello stesso gruppo di pazienti è stata misurata la peristalsi *in vivo*. Nello studio è stato evidenziato che gli alfa-bloccanti rappresentano il metodo più efficace.

È stato ipotizzato, inoltre, che gli antagonisti alfa1-adrenergici utilizzati nel trattamento dei sintomi del tratto urinario inferiore possono influenzare i sintomi correlati allo *stent*. Pertanto, è stato messo a confronto l'effetto di alfuzosina *versus* placebo sui sintomi e sulla qualità della vita in pazienti con

stent ureterali, nessuno dei quali sottoposto a ureterosopia. Dal confronto è emerso che l'alfuzosina migliora i sintomi urinari e il dolore correlati allo *stent*.

In un RCT verso placebo su 55 pazienti con *stent* ureterali sottoposti ad ureterosopia, è stato riportato che l'alfuzosina riduceva notevolmente il dolore, ma non aveva effetti sui sintomi urinari.

In un altro studio è stata confrontata l'efficacia della tamsulosina rispetto al placebo evidenziando che il farmaco esercitava effetti positivi sui sintomi urinari e sulla qualità della vita. Anche in altri studi è stato riportato che la tamsulosina era efficace in termini di sintomi urinari, dolore e salute generale. In un altro studio di confronto tra ossibutinina, fenazopiridina e placebo, non sono state riportate differenze statisticamente significative.

I numerosi studi condotti per identificare le caratteristiche ideali dello *stent* non hanno portato a conclusioni definitive, in quanto non sono stati stabiliti né il materiale, né le dimensioni, né la forma ideali. Al contrario degli studi nel campo dell'ingegneria, gli studi di farmacologia hanno evidenziato che gli alfa-1-bloccanti possono fornire benefici. Infatti, la somministrazione di alfuzosina o tamsulosina sembra migliorare i sintomi urinari correlati agli *stent*, in particolare il dolore.

La fisiopatologia del dolore correlato allo *stent* può essere attribuito all'irritazione del trigono, agli spasmi del muscolo liscio e/o all'infiammazione dell'uretere e della vescica, al reflusso delle urine o ad una combinazione di questi fattori.

I risultati positivi degli studi sugli alfa-1-bloccanti relativamente al dolore piuttosto che ai sintomi urinari suggeriscono che lo spasmo del muscolo liscio a livello dell'uretere e/o della vescica svolge un ruolo significativo. Al contrario, i risultati negativi degli *stent* ad ansa suggeriscono che il contatto con il trigono non è poi così importante come si credeva in passato.

Nella progettazione dello *stent* sono stati fatti molti progressi per migliorarne la biocompatibilità. Tuttavia, non è stato ancora stabilito quale sia il biomateriale ideale. La somministrazione orale di farmaci, come gli alfa-1 bloccanti, può alleviare i sintomi correlati allo *stent*.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** *stent*, qualità della vita, review.

#### Riferimento bibliografico

Dellis A et al. Relief of *stent* related symptoms: review of engineering and pharmacological solutions. J Urol 2010; 184: 1267-72.

### Valutazione simulativa di due possibili alternative all'impiego di dispositivi Luer per l'anestesia neuroassiale

A cura delle Dott.sse Martina Pavanetto e Maria Cecilia Giron

I connettori Luer permettono la somministrazione di fluidi o farmaci collegando fra loro dispositivi medici diversi (siringhe, cateteri, aghi e linee da infusione). Il loro impiego determina potenzialmente la scelta di una via di somministrazione sbagliata con conseguente danno al paziente o morte (ad es. un farmaco può essere accidentalmente iniettato per via intravenosa invece che nello spazio intratecale o epidurale). Nel 2009, il *Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists* (NAP3) ha segnalato 11 casi di errore nella via di somministrazione neuroassiale, incluso un caso di morte per somministrazione intravenosa accidentale di un volume eccessivo di bupivacaina.

Nel novembre del 2009, la *National Patient Safety Agency* (NPSA) ha emanato un *Patient Safety Alert* in cui viene richiesto che dal 1° aprile 2011 tutte le somministrazioni spinali e lombari siano

eseguite con l'uso di siringhe, aghi e altri dispositivi muniti di raccordi che non permettano la connessione con sistemi per accesso intravenoso. Questa direttiva dovrà estendersi nel 2013 a tutte le pratiche di anestesia neuroassiale e regionale.

Scopo dello studio è stata la valutazione su manichino dell'usabilità di due connettori alternativi a quelli Luer (connettori non-Luer) per dispositivi neuroassiali, applicando metodi e protocolli sviluppati ed impiegati per precedenti ricerche sul medesimo obiettivo finanziate da Dipartimento della Salute inglese e NPSA.

Al *Royal United Hospital Bath* sono stati arruolati 59 medici specialisti (anestesisti, oncologi/ematologi, pediatri e internisti) esperti di anestesia neuroassiale. Come alternativa ai connettori non-Luer sono stati impiegati Neurax (B-link Ltd, Shipley, UK) e Spinalok (InterVene Ltd, Chesterfield, UK). Il Neurax mantiene la stessa polarità del sistema Luer (connettore maschio prossimale da inserire in un connettore femmina distale) ed include entrambi i raccordi slip e lock, ma si differenzia sia per *taper* che per diametro del cono. Lo Spinalok ha invece polarità inversa.

Impiegando un kit standard, Neurax o Spinalok, sono state eseguite su manichino Lifeform Spinal Injection Simulator (Simulaids, Coalville, UK) quattro simulazioni cliniche: 1) anestesia spinale, 2) anestesia epidurale, 3) chemioterapia intratecale e 4) iniezione lombare. Il kit standard, costituito da materiale Luer di uso comune nelle quattro procedure cliniche, è stato inizialmente utilizzato dai partecipanti per acquisire familiarità nella simulazione di somministrazione. I dati sono stati raccolti per mezzo di interviste strutturate ove i partecipanti hanno evidenziato le prestazioni e classificato i dispositivi per l'usabilità (apparenza, maneggevolezza, facilità di attacco di siringa e ago, sicurezza della connessione, visibilità del fluido cerebrospinale, facilità di iniezione e robustezza dell'apparato). Inoltre, è stata determinata l'interscambiabilità fra connettori Luer e non-Luer. Nei sistemi per anestesia epidurale è stata valutata anche la facilità di introdurre un catetere attraverso l'ago e attaccarlo poi ad adattatore e filtro.

Hanno partecipato 25 anestesisti sia per la simulazione spinale che per quella epidurale e un totale di 19 medici specialisti (non anestesisti) per la simulazione di puntura lombare e chemioterapia intratecale. La mediana (intervallo interquartile, IQR) del punteggio ottenuto dalla valutazione dell'usabilità del connettore standard, Neurax e Spinalok è risultata essere rispettivamente pari a: 8 (8–9 [7–10]), 6 (5–7 [0–8]);  $p < 0,05$  vs kit standard) e 7 (6–8 [1–9]);  $p < 0,01$  vs kit standard) per l'anestesia spinale, 8 (8–9 [6–10]), 7 (5–8 [1–9]);  $p < 0,01$  vs kit standard) e 4 (3–6 [0–9]);  $p < 0,01$  vs kit standard) per quella epidurale, e 7 (6–8 [5–9]) 6 (4–8 [0–10]) 7 (5–8 [3–10]) per la puntura lombare e la chemioterapia intratecale. La presenza di interscambiabilità di raccordo tra connettori Luer e non-Luer ha richiesto modifiche da parte della ditta produttrice per eliminarla.

Questo studio ha giudicato i dispositivi non-Luer come accettabili e poco “*user-friendly*” con possibilità di interscambiabilità di connessione con dispositivi Luer. Questi risultati sottolineano che l'introduzione di sistemi conformi alla direttiva della NPSA richiede una stretta collaborazione tra ditte produttrici e medici specialisti e la necessità di valutazioni indipendenti prima della immissione in commercio.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio, si sottolinea che dall'1° aprile 2011 tutte le istituzioni sia private che dipendenti dal *National Healthcare System* (NHS) in Inghilterra ed in Galles dovranno impiegare aghi per somministrazione spinale con connettori non-Luer. A meno di 6 mesi dall'entrata in vigore di questa normativa sono pochissimi i dispositivi che stanno cominciando ad comparire sul mercato a fronte di un solo studio clinico sull'impiego di un connettore prototipo (*Lawton R. J Health Serv Res Policy. 2010;15 Suppl 1:79-82*). Lo studio di Cook e collaboratori dimostra ulteriormente l'importanza di queste valutazioni, anche solo simulate,

che hanno portato alla modifica strutturale di entrambi i connettori non-Luer da parte delle ditte produttrici per offrire dispositivi applicabili alla pratica clinica.

Questi risultati indicano inoltre che l'introduzione di nuovi dispositivi comporterà un periodo di apprendimento da parte dei medici specialisti sulla metodica d'impiego, dal momento che all'inizio ci sarà una sensazione negativa sulle proprietà di questi rispetto a quelli convenzionali. Gli editorialisti concludono che alla richiesta di modifica dell'attrezzatura in uso nella pratica clinica da parte del NHS deve corrispondere un finanziamento economico sufficiente a permettere sia la messa a punto che la valutazione sperimentale di nuovi sistemi, al fine di evitare l'insorgenza di inaspettati se non maggiori rischi per il paziente.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** connettore Luer, connettore non-Luer, anestesia neuroassiale.

#### Riferimenti bibliografici

Cook TM et al. A simulation-based evaluation of two proposed alternatives to Luer devices for use in neuraxial anaesthesia. *Anaesthesia*. 2010;65:1069-79.

Walker IA et al. Replacing Luer connectors: still work in progress. *Anaesthesia*. 2010;65:1059-63.

### Rischi associati all'uso di dispositivi medici: fattori umani nell'ambiente medico

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

I produttori di dispositivi medici si devono confrontare con il problema di eliminare, dove possibile, ogni potenziale errore umano. Per fare ciò è necessaria una corretta analisi per determinare come un errore possa presentarsi nel dettaglio e quali conseguenze potrebbe avere, in modo tale da individuare una strategia di prevenzione.

Scopo di questo studio è stato quello di fornire un approccio pratico al *risk management*, con particolare attenzione ai fattori umani.

A tal scopo sono stati analizzati i rapporti di rischio pervenuti al *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)*, una autorità federale indipendente tedesca, nel periodo 2005-2008. È stata quindi valutata la causa correlata all'evento indesiderato: errore umano o insuccesso tecnologico sulla base della distinzione tra cause correlate al dispositivo (errori meccanici, elettrici o altro) e cause non-correlate al dispositivo, e sono state considerate le caratteristiche fisiche, psicologiche e sociali dei soggetti coinvolti.

Nel periodo considerato, sono stati registrati 16.778 rapporti di rischio associati all'uso di dispositivi medici sia attivi che non attivi, nonché diagnostici *in vitro*, con un incremento delle segnalazioni del 44% in 4 anni (3.387 rapporti nel 2005, 4.883 nel 2008) che ha riguardato principalmente i dispositivi attivi ed i diagnostici *in vitro*.

L'analisi ha evidenziato che in 3.201 casi poteva essere escluso un errore del dispositivo, ma non poteva essere individuata la causa. Il 30% (5.000) degli eventi è stato classificato come non correlato al dispositivo medico e quindi imputabile ad un errore umano.

Tra le diverse cause: errato utilizzo in 550, eventi correlati al paziente in 532, errata manutenzione in 137, uso di componenti incompatibili in 31, uso oltre la data di scadenza in 13, insufficiente formazione in 29, errata pulizia, disinfezione o entrambe in 32 rapporti di rischio.

Lo sviluppo e l'uso sicuro di dispositivi medici richiedono una gestione del rischio efficiente e coerente. Gli autori sottolineano che, fino ad ora, i fattori umani, quando individuati come fonti di

errore, non sono stati sufficientemente considerati e che i dati necessari per la valutazione del rischio sono carenti. È quindi necessario sviluppare un metodo di analisi sistematica per la gestione del rischio che integri tutti gli attori interessati.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** dispositivi medici, risk management, vigilanza.

**Riferimento bibliografico**

Wagner U. Risks in the application of medical devices: human factors in the medical environment. *Q Manage Health Care*. 2010; 19: 304-11.

---

**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 Paola D’Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Giulio Giustarini (Università di Pisa) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Martina Pavanetto (Università di Padova) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) 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: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

---

**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 ([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.