IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Correlazione tra la gravità della compromissione renale e gli outcome a 2 anni dall'impianto di sirolumus-eluting stent

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/128540 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)

12 October 2024

SIF WEB FARMACOLOGIA

SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 41 del 01.08.2009

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

Sommario

- **Insulina glargine e cancro: il dibattito continua**
- **Effetti renali di telmisartan: i risultati di un RCT**
- **Effetto del candesartan sulla microalbuminuria e sul tasso di escrezione di albumina nel diabete**
- **Terapia ormonale e carcinoma ovarico**
- **Famotidina nella prevenzione di ulcera peptica ed esofagite in pazienti che assumono aspirina a basse dose (FAMOUS, *Famotidine for the Prevention of Peptic Ulcers in Users of Low-dose Aspirin*): un trial clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato**
- **Contraccettivi orali: un fattore di rischio per il carcinoma a cellule squamose?**
- **Statine e disfunzione erettile: risultati di uno studio caso/non caso condotto utilizzando il French Pharmacovigilance System Database**
- **Uso di antidepressivi e mortalità in Finlandia: uno studio "register-linkage" da una coorte nazionale**
- **Persistente riduzione del trattamento della depressione in seguito ai warning della FDA**
- **Rischio di perforazione gastrointestinale in pazienti con cancro trattati con bevacizumab: una metanalisi**

Dispositivi medici in evidenza

- **Infezioni del tratto urinario associate all'uso del catetere e modifiche delle regole del Servizio di Assistenza Medicare**
- **Correlazione tra la gravità della compromissione renale e gli outcome a 2 anni dall'impianto di sirolumus-eluting stent**
- **Stent medicati con everolimus utilizzati nel mondo reale: il registro X-SEARCH (Xience V Stent Evaluated At Rotterdam Cardiac Hospital)**

Insulina glargine e cancro: il dibattito continua

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

A seguito della pubblicazione sulla rivista *Diabetologia* dei quattro studi osservazionali sulla possibile correlazione tra insulina glargine ed insorgenza di cancro, (dei quali è possibile leggere la relativa sintesi in *"SIF-Farmaci in evidenza" n. 40 del 15-07-2009*) alcuni autori hanno espresso il loro parere al riguardo. Si riporta di seguito un sunto di un editoriale pubblicato su Diabetes Technology & Therapeutics e di un commento pubblicato su Lancet.

Il 23 luglio scorso, inoltre, l'EMEA (www.emea.europa.eu), in seguito ad un'analisi approfondita dei quattro studi che hanno sollevato dubbi e incertezze sulla sicurezza della insulina glargine, ha dichiarato che allo stato attuale non è possibile confermare o escludere l'associazione tra glargine e cancro e che al momento non è necessario modificare la pratica prescrittiva. I risultati dei quattro studi sono infatti da ritenersi non conclusivi a causa dei loro limiti metodologici.
È stato, inoltre, richiesto alla Sanofi-Aventis, produttrice della glargine, di sviluppare una strategia di ricerca volta a raccogliere ulteriori informazioni.

Insulina glargine e cancro: una correlazione non comprovata

L'editoriale fa una rapida disamina dei singoli studi pubblicati su *Diabetologia*, sottolineandone le criticità.
Per quanto riguarda lo studio tedesco, gli autori dell'editoriale ritengono che l'aver utilizzato il database dell'Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) che pubblica raccomandazioni sulla qualità delle cure e che in passato si era pronunciato sulla mancanza di vantaggi degli analoghi dell'insulina rispetto all'insulina umana convenzionale potrebbe aver condizionato la scelta di avere intrapreso lo studio stesso. Non si disponeva inoltre di informazioni sulla durata del diabete e sul suo grado di controllo, sul BMI (body mass index) e sui tipi di neoplasie sviluppate.
Per tutti i tipi di cancro, quando l'insulina glargine è stata confrontata con l'insulina umana, l'HR aggiustato era 0,85 (95% CI 0,79–0,93), indicando una riduzione significativa del 15% dell'incidenza di cancro con la glargine. Un outcome simile è stato osservato in seguito all'aggiustamento per età, sesso e mortalità per tute le cause (HR 0,86; 0,79-0,94). L'aumento del rischio di cancro con la glargine era evidente solo dopo un ulteriore aggiustamento per il dosaggio. Tuttavia, perché un aggiustamento possa ritenersi valido, i soggetti avrebbero dovuto essere stati suddivisi in funzione della dose in fase di arruolamento, invece, in questo caso, è stata calcolata la dose media durante il periodo di esposizione, inficiando l'interpretazione dell'analisi.

Lo studio svedese ha confrontato gli utilizzatori della glargine con i pazienti sottoposti alle altre insuline, riscontrando un RR per tutte le neoplasie di 1,07 (0,91-1,27), che nega una differenza di rischio. Tuttavia, in un'analisi secondaria sul rischio di cancro al seno, negli utilizzatori della glargine è stato riscontrato un aumento del rischio di questa forma di neoplasia (RR 1,99; 1,31–3,03) quando questo analogo era usato da solo, ma non quando era associato ad altre insuline (RR 1,10; 0,77-1,56). Inoltre le pazienti che usavano solo la glargine presentavano una riduzione della mortalità per tutte le cause del 17%. Di fronte a questi dati contrastanti, gli autori dello studio hanno ipotizzato l'influenza di una fluttuazione random.

Nello studio scozzese è stato riscontrato un aumento di neoplasie negli utilizzatori della glargine (HR 1,02; 0,77-1,36). Prendendo spunto dallo studio svedese, in un'analisi secondaria è stato calcolato il tasso di cancro al seno associato alla glargine rispetto alle altre insuline, riscontrando un HR di 3,39 (1,46–7,85), basato tuttavia su 6 eventi riscontrati solo nel gruppo glargine. In questo sottogruppo è stato osservato anche un aumento del rischio totale di cancro (HR 1,55; 1,01–2,37), concludendo che l'analisi osservazionale degli effetti di un farmaco non può sostituire i trial randomizzati, non potendo escludere un allocation bias.

Nello studio inglese, rispetto alla metformina è stato riscontrato un aumento del rischio di cancro sia con i principi attivi ad azione secretagoga che con l'insulina. L'HR aggiustato per il rischio di cancro per tutti i regimi di insulina era di 1,42 (1,27–1,60), mentre non c'era differenza tra insulina umana al basale vs la glargine da sola (1,24; 0,90–1,70). Rispetto alla metformina, la terapia insulinica aumentava il rischio di cancro colorettale e pancreatico, ma non influenzava quello al seno o alla prostata.
In una lettera pubblicata sempre su Diabetologia (*Rosenstock J et al. Diabetologia 2009; published online. DOI:10.1007/s00125-009-1452-2*) è stata riportata una sintesi delle neoplasie riscontrate in un gruppo di 1017 soggetti monitorati per più di 4 anni in un RCT che confrontava glargine ad insulina NPH. Per tutte le neoplasie, il risk ratio associato alla glargine era 0,90 (0,64-1,26); per le neoplasie elencate come eventi avversi 0,63 (0,36–1,09) e per il cancro al seno 0,59 (0,14–2,44), relativo però ad otto casi. Il vantaggio di questo studio è che si tratta di un RCT, anche se condotto su una popolazione molto limitata.
Riassumendo, gli autori dell'editoriale ritengono che, se si scarta il presunto effetto-dose, nessuno degli studi mostra una correlazione tra glargine e cancro.
Il modo migliore per confermare o confutare l'esistenza di questa correlazione è l'esecuzione di un RCT, anche se è altamente improbabile che venga disegnato un trial appositamente per rispondere a questo quesito.

Insulina glargine e cancro: un allarme ingiustificato

Nel commento pubblicato su Lancet, gli autori dichiarano che le evidenze alla base dell'ipotesi che il trattamento con insulina glargine possa aumentare il rischio di cancro sono da considerarsi non conclusive.
Un trial randomizzato pubblicato sulle stesso numero di Diabetologia, condotto su 1017 pazienti seguiti per 4,2 anni (*Rosenstock J et al. Diabetologia 2009; published online. DOI:10.1007/s00125-009-1452-2*) ha confrontato l'insulina glargine con l'insulina umana. Nello studio sono stati rilevati 20 casi incidenti di cancro nel gruppo randomizzato alla glargine rispetto a 31 con l'insulina umana. Anche in questo caso le evidenze sono da considerarsi non conclusive a causa della numerosità troppo bassa del campione considerato. Considerando tutti e cinque gli studi (i quattro osservazionali e l'RCT), comunque, l'aumento del rischio di cancro non è stato dimostrato.
In riferimento allo studio tedesco, il sospetto di un aumento del rischio di cancro con la glargine è emerso da un'analisi non convenzionale, basata sull'aggiustamento dei risultati in base alla dose. Tuttavia, i metodi utilizzati non sono corretti e quindi le conclusioni non sono comprovabili. Un requisito essenziale di un'analisi sulla sopravvivenza è l'assegnazione a gruppi di trattamento ed ulteriori covariate (come la dose del farmaco) dovrebbero essere definite prima dell'inizio del follow-up. Sfortunatamente, nello studio tedesco la classificazione dei pazienti nei gruppi di trattamento si è basata su informazioni al follow-up e se un paziente cambiava terapia (anche combinata) veniva eliminato dall'analisi. Inoltre, la dose di insulina è stata calcolata come media durante il follow-up, includendola nell'analisi di sopravvivenza come se fosse stata una covariata al basale. Questi due importanti errori non permettono l'interpretazione dei risultati dello studio tedesco.
Infine, gli autori del commento di Lancet sottolineano la necessità di un dibattito scientifico informato da cui possano scaturire future evidenze per dirimere questo importante problema di salute pubblica.

Conflitto di interesse: gli autori dell'editoriale e del commento dichiarano di aver ricevuto grant da parte di diverse ditte farmaceutiche, alcune delle quali produttrici di farmaci antidiabetici compresa l'insulina glargine.

Parole chiave: insulina glargine, cancro, editoriale/commento.

Riferimenti bibliografici
Garg ST et al. Insulin Glargine and Cancer—An Unsubstantiated Allegation. Diabetes Technol Ther 2009; 11: 473-6.
Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. Lancet 2009; doi:10.1016/S0140-6736(09)61307-6.

Effetti renali di telmisartan: i risultati di un RCT

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Lo studio TRANSCEND (*Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*) ha esaminato gli outcome cardiovascolari a seguito di terapia con telmisartan, un antagonista del recettore dell'angiotensina (ARB), confrontato a placebo in una popolazione ad elevato rischio vascolare e con intolleranza agli ACE-inibitori. Telmisartan non ha avuto un effetto statisticamente significativo sull'outcome cardiovascolare primario ma ha determinato una moderata riduzione dell'outcome secondario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke) e non ha avuto effetti sulla mortalità cardiovascolare o totale (*vedi "SIF-Farmaci in evidenza" n. 23 del 15-10-2008*).
Tra gli outcome secondari dello studio TRANSCEND vi era anche quello renale, scelto perché un numero crescente di pazienti con malattia vascolare aterosclerotica tende ad iniziare una terapia renale sostitutiva. Anche i farmaci che riducono gli eventi vascolari possono influenzare la funzionalità renale ed è necessario tenerne conto.
Gli ARB riducono la pressione arteriosa elevata e l'escrezione urinaria di proteine, entrambe considerate variabili surrogate di beneficio renale. Ampi trial condotti su pazienti con nefropatia diabetica manifesta hanno dimostrato che gli ARB riducono il ricorso alla dialisi ed aumentano la creatinina serica, ma non è noto l'impatto sugli outcome renali in altre tipologie di pazienti.
Nell'ambito dello studio TRANSCEND è stata effettuata una analisi predefinita per esaminare gli effetti di telmisartan sulla funzione renale in un ampio campione di soggetti intolleranti agli ACE-inibitori, affetti da malattia vascolare ma non da macroalbuminuria.

L'end point renale composito era costituito da: primo ricorso alla dialisi, trapianto renale o raddoppio della creatinina serica o decesso; sono state anche registrate le variazioni del tasso di filtrazione glomerulare (GFR), l'UACR (urinary albumin–creatinine ratio) e la progressione della proteinuria (definita come nuova insorgenza di micro- o macroproteinuria).

Sono stati arruolati (tra il novembre 2001 ed il maggio 2004) 5926 pazienti di età ≥55 anni intolleranti agli ACE-inibitori e con diagnosi di malattia coronarica, cerebrovascolare, vascolare periferica o diabete con danno degli organi bersaglio. L'intolleranza agli ACE-inibitori è stata definita come interruzione di un farmaco appartenente a questa classe per un motivo documentato, soprattutto tosse (88,2%), ipotensione sintomatica (4,1%), angioedema (1,3%) e disfunzione renale (1%).
Sono stati esclusi i pazienti che avevano bisogno di un ARB, erano ipertesi od intolleranti agli ARB od erano affetti da scompenso cardiaco, ostruzione significativa del flusso cardiaco o valvolare, pericardite costrittiva, cardiopatie congenite, sincope non spiegata, intervento chirurgico pianificato, rivascolarizzazione cardiaca nei 3 mesi precedenti, pressione sistolica ≥160 mmHg, trapianto cardiaco, emorragia subaracnoidea, stenosi significativa dell'arteria renale nota (anche se l'esclusione formale non era richiesta), creatininemia ≥265 µmol/L (>3,0 mg/dL) o disfunzione epatica. Prima di entrare nello studio, 1773 soggetti (29,9%) erano in trattamento con ARB o lo erano stati.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere telmisartan 80 mg/die (n=2954) o placebo (n=2972) più un trattamento standard e monitorati dopo 6 settimane, 6 mesi ed in seguito ogni 6 mesi per una media di 56 mesi. Ad ogni visita, sono state raccolte informazioni su eventi avversi (dialisi

compresa), aderenza al trattamento ed outcome. La creatininemia è stata misurata durante il periodo di run-in, a 6 settimane dalla randomizzazione, dopo 2 anni ed al termine dello studio, mentre l'UACR è stato misurato durante il periodo di run-in, a 2 anni ed alla penultima visita prima della conclusione dello studio. Un valore di UACR compreso tra 3,4 e 33,9 mg/mmol è stato definito come microalbuminuria, mentre un valore >33,9 mg/mmol (circa 300 mg/g creatinina) come macroalbuminuria.

Al basale, le caratteristiche dei pazienti erano simili tra i 2 gruppi. Pochi pazienti (49 [0,8%]) avevano un GFR stimato (eGFR) <30 mL/min per 1,73 m^2; la microalbuminuria (UACR ≥3,4 <33,9 mg/mmol) era presente in 559 pazienti (10,3%), la macroalbuminuria in 78 pazienti (1,44%).
La pressione arteriosa media alla randomizzazione era 141/82 mmHg, significativamente più bassa di 3/1,5-5/2,5 mmHg con telmisartan rispetto a placebo durante lo studio nonostante un trattamento antipertensivo più intenso nel gruppo placebo. Il trattamento è stato interrotto meno frequentemente nel gruppo randomizzato a telmisartan rispetto a placebo (21,6% vs 23,7%; p=0,055)
L'interruzione per sintomatologia ipotensiva è stata più frequente con telmisartan (0,98% vs 0,54%), così come più frequenti sono state l'iperkaliemia >5,5 mmol/L (3,8% vs 1,4%) e le alterazioni renali (10,4% vs 8,1%), che comunque raramente hanno portato ad interrompere il trial (0,81% vs 0,44%).

L'incidenza dell'outcome composito di dialisi e raddoppio della creatininemia è stata simile tra telmisartan e placebo (1,96% vs 1,55%; HR 1,29 [IC 95% 0,87-1,89]; p=0,20). Il raddoppio dei livelli di creatininemia è risultato più frequente con telmisartan rispetto a placebo (1,9% vs 1,21%), soprattutto in pazienti con livelli basali di creatinina <89 μmol/L. L'outcome composito di dialisi, raddoppio della creatinina o decesso non differiva significativamente tra telmisartan e placebo (14,0% vs 12,8%; HR 1,10 [0,95-1,26]; p=0,93); comunque il numero di casi di decesso per cause renali non era noto.

Il rischio di microalbuminuria e/o macroalbuminuria di nuova insorgenza nel corso del trial è risultata più bassa con telmisartan rispetto a placebo (11,4% vs 14,8%; RR 0,77 [0,67-0,88]; p=0,001). Tra i pazienti con microalbuminuria al basale (559 totale [286 trattati con telmisartan e 273 con placebo]), il 9,8% nel gruppo telmisartan e il 17,9% nel gruppo placebo sono andati incontro a progressione verso macroalbuminuria (RR 0,58 [0,36-0,92]; p=0.018).
L'outcome composito di dialisi, raddoppio della creatininemia e insorgenza di microalbuminuria e/o macroalbuminuria si è verificato nel 13,0% del gruppo telmisartan e nel 16,0% del placebo (HR 0,81 [0,72-0,92]; p=0,001). Un maggior declino nell'eGFR dal basale a 6 settimane (regressione lineare p=0,003; 4255 pazienti) e dal basale a 2 anni (regressione lineare p=0,005; 4257 pazienti) è stato associato ad un minore incremento di UACR dal basale a 2 anni. Le correlazioni erano significative solo per il telmisartan.

Durante il follow-up, l'eGFR si è ridotto di più con telmisartan che con placebo, soprattutto nelle prime 6 settimane del trial. Dopo 6 settimane, nel gruppo telmisartan si è verificato un'ulteriore riduzione significativa, seppur limitata, dell'eGFR. Le modeste variazioni iniziali dell'eGFR sono state correlate alle variazioni della pressione sistolica verificatesi nello stesso intervallo temporale: maggiore è stata la riduzione della pressione arteriosa, maggiore è stata la riduzione dell'eGFR, senza però influenzare decessi od outcome composito.
Telmisartan ha aumentato l'incidenza dell'outcome composito renale in pazienti senza microalbuminuria o eGFR >60 mL/min per 1,73 m^2, ma tendeva a ridurre questo outcome nei pazienti con microalbuminuria o eGFR <60 mL/min per 1,73 m^2.
Telmisartan non ha quindi avuto effetti importanti sull'outcome composito renale, ma ha aumentato una delle sue componenti, la creatinina serica, anche se il significato prognostico di questo aumento non è chiaro. Poiché il raddoppio della creatininemia indica un approssimativo dimezzamento del GFR, la differenza potrebbe suggerire un potenziale svantaggio di telmisartan. Il raddoppio della

creatininemia si è verificato soprattutto in pazienti con un eGFR normale al basale e non è stato associato a dialisi nei 5 anni del trial. Solo studi con follow-up molto più lunghi potranno stabilire il significato clinico del raddoppio della creatininemia rispetto ai valori normali.

Rispetto al placebo, telmisartan ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina e la progressione da micro- a macroalbuminuria. Questa riduzione si è associata ad un'iniziale riduzione di eGFR e pressione arteriosa. La riduzione di UACR è generalmente considerata utile per il rene, ma la riduzione nell'escrezione urinaria di albumina in soggetti con un livello basale al di sotto della soglia della macroalbuminuria può non essere un surrogato di altre misure di funzionalità renale, almeno oltre i 5 anni. La riduzione di UACR è stata associata ad una riduzione di eGFR e potrebbe essere niente di più che una conseguenza di quest'ultima.

Telmisartan ha aumentato l'incidenza dell'outcome renale secondario nei sottogruppi senza uno specifico rischio renale (pazienti con normale escrezione di albumina ed eGFR >60 mL/min per 1,73 m^2), ma sembrava avere un effetto positivo sull'outcome renale secondario nei sottogruppi a più alto rischio renale (pazienti con albuminuria elevata e con basso eGFR). Tuttavia, anche in un trial ampio come il TRANSCEND, i risultati dei sottogruppi dovrebbero essere interpretati con grande cautela ed essere considerati solo come spunto per generare delle ipotesi.

Questo studio ha diversi limiti: i criteri di inclusione si basavano solo sul rischio cardiovascolare, la creatininemia è stata misurata localmente, senza l'identificazione di uno standard specifico ed in caso di riscontro di valori elevati, non è stata richiesta una misura di conferma. Il raddoppio della creatininemia si è verificato soprattutto in pazienti con eGFR normale o con bassi livelli di creatininemia al basale quindi pochi partecipanti sono arrivati ad una malattia renale allo stadio finale; tuttavia non si hanno informazioni sugli esiti verificatisi dopo un periodo più lungo. Lo studio inoltre non ha previsto un periodo di washout, che avrebbe potuto permettere di stabilire se le piccole riduzioni di eGFR con telmisartan fossero legate al blocco continuato del sistema renina-angiotensina e se tale effetto fosse reversibile o indicativo di un danno strutturale del rene.

Gli ARB non offrono vantaggi renali nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori ad alto rischio vascolare senza macroalbuminuria e non si associano ad un eccesso di insufficienza renale dialisi-dipendente. Sebbene telmisartan riduca la proteinuria, le implicazioni di questa riduzione come marker surrogato per la progressione della malattia renale sono incerte in pazienti con eGFR relativamente stabile.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea come il dato più interessante dello studio sia l'escrezione dell'albumina urinaria. Telmisartan ha ridotto significativamente il rischio di albuminuria, ma il meccanismo di questo effetto potrebbe essere stato emodinamico perché associato ad un'iniziale riduzione di eGFR e pressione arteriosa. La riduzione dell'albuminuria non è stata associata ad una minore progressione della malattia renale e nei pazienti con patologia vascolare la microalbuminuria non è un valido marker surrogato di successivo deterioramento della funzionalità renale. Secondo il TRANSCEND gli ARB non hanno effetti renali clinicamente importanti ed i pazienti arruolati erano a basso rischio di malattia renale con progressione a lungo termine.
Gli ARB non forniscono un beneficio renale in questi pazienti e prima di decidere se utilizzare un inibitore del sistema renina-angiotensina in pazienti a rischio vascolare (diabetici o meno) si dovrebbe stabilire il grado di rischio vascolare e renale del paziente e prendere in considerazione l'efficacia relativa di questi farmaci sulla funzionalità cardiovascolare, renale o retinica.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da una ditta farmaceutica. Diversi autori hanno dichiarato potenziali conflitti di interesse con varie ditte farmaceutiche.

Parole chiave: telmisartan, microalbuminuria, RCT.

Riferimenti bibliografici

Mann JFE et al. Effect of telmisartan on renal outcomes. A randomized trial. Ann Intern Med 2009; 151: 1-10.
Parfrey PS. Angiotensin-receptor blockers in the prevention or treatment of microalbuminuria. Ann Intern Med 2009; 151: 63-5.

Effetto del candesartan sulla microalbuminuria e sul tasso di escrezione di albumina nel diabete

A cura del Dott. Francesco Salvo

La microalbuminuria nei pazienti diabetici è un fattore fortemente predittivo di nefropatia, malattia renale all'ultimo stadio e di mortalità e morbilità prematura per patologie cardiovascolari.
Il protocollo DIRECT (Diabetic Retinopathy Candersartan Trials) è stato disegnato per valutare l'effetto del candesartan sulla progressione della retinopatia diabetica in pazienti normoalbuminurici affetti da diabete di tipo 1 o 2. Prevedeva tre diversi studi che avevano l'obiettivo di valutare: 1) l'incidenza di retinopatia in 1421 pazienti (18-50 anni) con diabete di tipo 1 normotesi e normoalbuminurici (DIRECT-prevent 1); 2) la progressione della lieve o moderata retinopatia in 1905 pazienti (18-55 anni) con diabete di tipo 1 normotesi e normoalbuminurici (DIRECT-protect 1); 3) la progressione della lieve o moderata retinopatia in 1905 pazienti (37-75 anni) con diabete di tipo 2 normoalbuminurici e normotesi o con ipertensione controllata (<160/90 mmHg) con terapia anti-ipertensiva non basata su inibitori del sistema renina angiotensina (DIRECT-protect 2).

I pazienti sono stati seguiti con visite semestrali per almeno 4 anni e sono stati randomizzati a candesartan 16 mg/die (incrementabili a 32 mg/die dopo un mese dall'inclusione) o a placebo (*Sjolie AK et al. Lancet 2008; 372: 1385-93; Chaturvedi N et al. Lancet 2008; 372: 1394-402*) .
L'outcome principale di questa analisi è stato quello di valutare lo sviluppo di microalbuminuria nei pazienti inclusi nei tre studi DIRECT.

L'80,6% dei pazienti inclusi ha raggiunto la dose di 32 mg/die di candesartan. Nel complesso, una percentuale sovrapponibile di pazienti sia nel gruppo candesartan (12%) che nel gruppo placebo (13%) ha sviluppato microalbuminuria. L'Hazard Ratio non aggiustato per il candesartan era di 0.95 (CI 95% 0.75-1.16, p=0.60), senza nessuna variazione significativa dopo l'aggiustamento per alcune covariate chiave quali pressione arteriosa e durata dello studio. Il tasso medio di escrezione renale di albumina non differiva tra i gruppi, a prescindere dal periodo di follow-up considerato. L'analisi separata degli studi ha dato risultati sovrapponibili. Infatti, il numero di pazienti che ha sviluppato microalbuminuria non differiva significativamente tra i gruppi in nessuno degli studi, a prescindere dalle precedenti terapie antipertensive.

Da rilevare che il numero dei pazienti trattati con altri farmaci che agiscono bloccando il sistema renina-angiotensina era superiore nel gruppo placebo rispetto al gruppo candesartan (396 vs 275, p<0,001). L'outcome primario non è stato comunque influenzato dall'utilizzo in aperto di questi farmaci, sia dopo l'aggiustamento per questa covariata che l'esclusione di questi pazienti dall'analisi. Infine gli eventi avversi erano quantitativamente simili in tutti i gruppi di tutti e tre gli studi.

Gli autori concludono che, dopo oltre 4.7 anni di trattamento, il candesartan non influisce sull'incidenza di microalbuminuria in pazienti con diabete di tipo 1 normoalbuminurici e normotesi né in pazienti con diabete di tipo 2 normoalbuminurici e normotesi o con ipertensione trattata.
Probabilmente, visto il basso livello di compromissione vascolare dei pazienti inclusi negli studi, servirebbe un follow-up più lungo per valutare un eventuale effetto benefico del blocco del sistema

renina-angiotensina sulla prevenzione delle complicazioni cardiorenali del diabete.

Tra i diversi limiti dell'analisi, quello più significativo consiste nel fatto che gli studi analizzati non erano stati disegnati per valutare outcome renali. Inoltre, il tasso di microalbuminuria negli studi DIRECT è risultato di molto inferiore a studi precedentemente pubblicati, in particolare in pazienti con diabete di tipo 1 (*Coonrod BA et al. Diabetes Care 1993; 16: 1376-83; Rudberg S et al. Diabetologia 1993;36: 1309-14; Rossing P et al. Diabetes Care 2002; 25:859-64; Gall MA et al. BMJ 1997; 314: 783-8*).

L'editoriale di accompagnamento allo studio critica l'accorpamento di pazienti con differenti problemi clinici quali i pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2. Inoltre, vista la bassa incidenza della microalbuminuria sia nel gruppo placebo che nel gruppo candesartan, il number needed to treat (NNT) potrebbe essere insostenibilmente alto. Inoltre, viene criticata la scelta di permettere l'uso di altri inibitori del sistema renina angiotensina nel gruppo placebo, che potrebbe aver ulteriormente ridotto la possibilità di trovare un effetto positivo da parte del candesartan.

Conflitto di interesse: gli studi DIRECT sono stati finanziati da Astra Zeneca e Takeda.

Parole chiave: candesartan, microalbuminuria, studi DIRECT.

Riferimenti bibliografici

Bilous R et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. Ann Intern Med 2009; 151: 11-20.
Parfrey PS. Angiotensin-receptor blockers in the prevention or treatment of microalbuminuria. Ann Intern Med 2009; 151: 63-5.

Terapia ormonale e carcinoma ovarico

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Alcuni studi hanno dimostrato un aumento del rischio di carcinoma ovarico nelle donne in età postmenopausale che fanno uso di terapia ormonale (TO). È stato inoltre evidenziato che il rischio di tumori alle ovaie potrebbe risultare superiore in seguito all'assunzione di estrogeni rispetto alle terapie combinate estro-progestiniche.
I dati risultano controversi per ciò che concerne gli effetti differenziali di formulazioni, regimi terapeutici e vie di somministrazione. È stato ipotizzato, ad esempio, che, rispetto alla terapia combinata continuativa, il trattamento ciclico potrebbe essere associato ad un rischio maggiore di carcinonoma ovarico. Non esistono inoltre dati di confronto dei possibili rischi associati a terapie estrogeniche vaginali o transdermiche ed estro-progestiniche orali.
Al fine di determinare la relazione esistente tra i diversi tipi di TO e l'incidenza di cancro alle ovaie, è stato condotto uno studio su un'ampia coorte di donne in perimenopausa o postmenopausa residenti in Danimarca.

Lo studio prospettico era basato sull'osservazione di una popolazione costituita da tutte le donne di età compresa tra 50 e 79 anni incluse nel registro nazionale danese DaHoRS (Danish Sex Hormone Register Study) nel periodo 1 gennaio 1995 - 31 dicembre 2005. Il registro, istituito al fine di valutare l'influenza delle TO sui rischi di patologie cardiovascolari e diverse neoplasie femminili, è stato collegato ad altri 7 registri nazionali, tra i quali il *National Register of Medicinal Product Statistics* che comprende i dati di prescrizione, il *National Cancer Register* ed il *Pathology Register*, contenenti, rispettivamente, i casi di cancro e gli esami istologici. Le partecipanti allo studio sono state quindi seguite tramite record-linkage ottenendo un follow-up per gli eventi di interesse.

Sono state escluse dall'analisi le donne con storia di cancro ovarico o neoplasie ormono-sensibili, che fossero state sottoposte ad ooforectomia bilaterale o salpingo-ooforectomia prima del reclutamento, o di età superiore ad 80 anni. La raccolta dei dati è stata interrotta per le partecipanti allo studio al momento di decesso, emigrazione, insorgenza di neoplasie ormono-sensibili, ooforectomia bilaterale, salpingo-ooforectomia, compimento degli 80 anni di età, o fine del periodo dello studio.
L'outcome primario dell'analisi è stato definito come il tasso di incidenza di carcinonoma ovarico (casi/anni-persona), calcolato per le utilizzatrici di TO e per le donne mai trattate con queste terapie.

Dal 1995 al 2005, lo studio ha incluso una popolazione di 909.946 donne in perimenopausa o postmenopausa. Durante un follow-up medio di 8 anni (7,3 milioni anni-persona), sono stati individuati 3068 casi incidenti di carcinoma ovarico, di cui 2681 carcinomi epiteliali. Alla fine del follow-up, il 63% delle donne non assumeva più la TO, il 22% la aveva assunta nel passato, il 9% era ancora in trattamento.
Le utilizzatrici correnti di TO mostravano un rischio complessivo di carcinoma ovarico superiore a quello delle donne che non avevano mai assunto la terapia (RR 1,38; 95% CI 1,26-1,51).
Limitando l'analisi al carcinoma epiteliale, il tasso di incidenza aumentava ulteriormente (RR 1,44; 1,30-1,58). Anche le donne trattate nel passato con TO presentavano valori di rischio superiori, sebbene al limite della significatività, rispetto alle non utilizzatrici (RR 1,15; 1,01-1,30).

Nelle utilizzatrici correnti il rischio di carcinoma ovarico non differiva significativamente in funzione dell'aumento della durata della TO. Nelle donne che avevano impiegato la TO nel passato è stato evidenziato che il rischio di carcinoma epiteliale rimaneva più elevato fino a due anni dall'interruzione della terapia e si riduceva successivamente [RR 1,22 per 0-2 anni (1,02-1,46); 0,98 per >2-4 anni (0,75-1,28); 0,72 per > 4-6 anni (0,50-1,05); 0,63 per >6 anni (0,41-0,96)].
Nelle utilizzatrici correnti il rischio di carcinoma ovarico epiteliale non differiva significativamente in funzione del tipo di terapia ormonale utilizzata a base di estrogeni ed estro-progestinici (p=0.16).
Rispetto alle donne che non avevano mai assunto la TO, l'aumento del dosaggio giornaliero di estrogeni non è stato associato significativamente ad incremento del rischio di carcinoma ovarico epiteliale. Le donne che avevano impiegato terapie estro-progestiniche ciclicamente oppure in cicli di lunga durata erano a rischio più elevato di carcinoma ovarico epiteliale rispetto alle non utilizzatrici (RR 1,50; 1,31-1,72 ed RR 2,05; 1,44-2,93, rispettivamente).
Il rischio di carcinoma epiteliale associato a terapie combinate con noretisterone (RR 1,55; 1,36-1,76) non differiva significativamente dai rischi associati a medrossiprogesterone, levonorgestrel o ciproterone acetato.
La differenza tra i rischi di carcinoma ovarico delle utilizzatrici di formulazioni transdermiche e di formulazioni orali non è risultata statisticamente significativa.
I tassi di incidenza per le utilizzatrici correnti e per le donne che non avevano mai assunto la TO erano, rispettivamente, 0,52 e 0,40/1000 anni-persona. Ciò corrispondeva ad una stima annuale di 1 carcinoma ovarico su circa 8.300 donne trattate con la TO.

Gli autori riconoscono alcuni limiti dello studio relativamente alla impossibilità di reperire informazioni sull'età di insorgenza della menopausa delle partecipanti e l'uso pregresso di contraccettivi orali. Le donne con menopausa precoce naturale tendono ad usare più facilmente terapie ormonali rispetto alle donne con menopausa tardiva. Poiché la menopausa precoce o l'uso pregresso di contraccettivi orali riducono il rischio di carcinoma ovarico, i risultati dello studio potrebbero essere stati lievemente sottostimati.
I rischi relativi non sono stati aggiustati per potenziali fattori di confondimento (uso precedente di contraccettivi orali, indice di massa corporea, fumo, assunzione di alcool, attività fisica). Da studi analoghi effettuati in precedenza, non è emerso comunque un ruolo importante di questi fattori sugli effetti delle terapie ormonali.

Un altro limite dello studio consiste nella mancanza di informazioni sull'esposizione a terapie ormonali prima del reclutamento nello studio, soprattutto per le donne più anziane. Poiché il rischio di carcinoma ovarico non è risultato dipendente dall'età o dalla durata d'uso delle TO, questo elemento non dovrebbe aver inficiato l'attendibilità dei risultati. Infine, non sono stati reperiti dati circa la compliance delle pazienti alla terapia, con una possibile sottostima dei risultati ottenuti.

In conclusione, la terapia ormonale, sia estrogenica che estro-progestinica, è stata associata ad un aumento del rischio di carcinoma ovarico, indipendentemente dalla durata del trattamento, dalla formulazione, dalla dose di estrogeni, dal regime terapeutico, dal tipo di progestinico e dalla via di somministrazione. Ciò conferma la necessità di considerare la presenza di tale rischio ogni qualvolta venga intrapresa una terapia ormonale.

Parole chiave: terapia ormonale, carcinoma ovarico, studio di coorte.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Steinrud Mørch L et al. Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA 2009; 302: 298-305.

Famotidina nella prevenzione di ulcera peptica ed esofagite in pazienti che assumono aspirina a basse dose (FAMOUS, *Famotidine for the Prevention of Peptic Ulcers in Users of Low-dose Aspirin*): un trial clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato

A cura della Dott.ssa Mara Silvia Gagliostro

Nonostante alcuni studi abbiano già accertato la correlazione tra insorgenza di ulcera peptica e uso di FANS *(Taha AS et al. Gut 1995; 36: 334-36)*, dati recenti hanno messo in evidenza la comparsa di frequenti casi di esofagite erosiva in pazienti trattati con aspirina a basse dosi come protezione vascolare *(Yeomans N et al. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2465–73; Taha AS et al. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 489–95)*.
La famotidina, antagonista del recettore istaminergico H_2, sembra essere ben tollerata, in grado di prevenire e curare l'ulcera peptica in pazienti in trattamento con i FANS convenzionali.

Il trial FAMOUS è stato disegnato per valutare l'efficacia della famotidina alla dose standard di 20 mg/2 volte die rispetto a placebo nella prevenzione dell'ulcera gastrica e duodenale e dell'esofagite erosiva in pazienti in trattamento con aspirina a basso dosaggio (75-325 mg/die) come protezione vascolare.

Lo studio, RCT di fase III, in doppio cieco, a gruppi paralleli, placebo controllato, ha arruolato pazienti del Crosshouse Hospital, Regno Unito, di età ≥18 anni, eleggibili con indicazioni per il trattamento antitrombotico con aspirina quali angina, precedente infarto del miocardio (nelle 12 o più settimane prima del reclutamento), patologie cerebrovascolari, diabete o malattia vascolare periferica.
L'uso di aspirina è stato protratto per un periodo di almeno 12 settimane in presenza o assenza di sintomi di gravità lieve–moderata di dispepsia e reflusso, di ulcere o di erosioni gastriche e duodenali, riscontrate al basale all'esame endoscopico. I pazienti arruolati hanno continuato ad assumere altri antiaggreganti piastrinici come clopidogrel e dipiridamolo e altri trattamenti per le loro comorbidità.
I criteri di esclusione dallo studio erano: presenza di tumori o di precedenti interventi chirurgici all'esofago, allo stomaco o al duodeno, presenza di disordini primari della motilità esofagea, sindrome di Zollinger-Ellison o di controindicazioni per il farmaco in studio, trattamento con

specifiche classi di farmaci (inibitori della pompa protonica, antagonisti dei recettori H_2, sucralfato) entro una settimana dal primo esame endoscopico, precedente trattamento per l'eradicazione di *H. Pylori*, stato di gravidanza o di allattamento. Erano esclusi anche i soggetti in terapia con uno dei seguenti farmaci: farmaci in sperimentazione, anticolinergici, analoghi delle prostaglandine, warfarin, steroidi ad alto dosaggio, citotossici, FANS e bifosfonati.

Le analisi sono state condotte in una popolazione intention to treat (ITT), cioè sono stati inclusi i pazienti che avevano ricevuto almeno una prescrizione del farmaco in studio.
A tutti i pazienti è stato somministrato un antiacido (magaldrato, alginato e miscele di sodio bicarbonato) allo scopo di lenire i sintomi di bruciore allo stomaco e la dispepsia. La valutazione endoscopica è stata effettuata al basale e alla 12° settimana, e successivamente alla randomizzazione, alla 6° e alla 12° settimana.

L'end point primario era la formazione di nuove ulcere (≥3 mm) nello stomaco o nel duodeno o l'insorgenza di esofagite erosiva nelle 12 settimane successive alla randomizzazione.
L'end point secondario era costituito dallo score Lanza relativo alle erosioni gastriche e duodenali, ai sintomi addominali e vascolari, dalle valutazioni generali sul trattamento e dal consumo di antiacidi.

Dei 404 pazienti randomizzati, il 68.6% era di sesso maschile con un età media di 63 anni. In totale, 82 pazienti, 33 trattati con famotidina e 49 con placebo, non sono stati sottoposti all'esame endoscopico finale pertanto si suppone che abbiano avuto risultati normali negli esami precedenti.

La percentuale di pazienti che ha sviluppato ulcera peptica di qualunque dimensione o esofagite erosiva, o entrambi, è risultata inferiore nel gruppo trattato con famotidina rispetto al placebo (5.4% rispetto 32.5%; OR 0.12; 95% CI 0.06-0.23; p<0.0001).
Un'analisi per sottogruppo condotta sui pazienti che hanno sviluppato ulcera peptica ha mostrato che l'infezione da *H. Pylori* era presente in 16 (42.1%) su 38 pazienti del gruppo del placebo rispetto a 0 su 8 pazienti nel gruppo trattato con famotidina.

Per quanto riguarda l'end point primario, alla 12° settimana l'incidenza di ulcera gastrica è stata del 3.4% nel gruppo famotidina rispetto al 15% del braccio placebo (OR 0.20; 0.09-0.47; p=0.0002) mentre quella di ulcera duodenale dello 0.5% con famotidina rispetto a 8.5% con placebo (OR 0.05; 0.01-0.40; p=0.0045). L'esofagite erosiva è stata osservata nel 4.4% dei trattati con famotidina rispetto al 19% del gruppo placebo (OR 0.20; 0.09-0.42; p<0.0001), rispettivamente.
Un totale di 322 pazienti è stato sottoposto alla valutazione endoscopica finale a 12 settimane: il gruppo trattato con famotidina presentava un maggior numero di soggetti con score Lanza pari a zero (nessuna erosione o ulcera) sia a livello gastrico (64,3% vs 26,5%) che duodenale (90,6% vs 62%), con valori statisticamente significativi per entrambi i confronti (p<0,0001).

Sono stati registrati meno eventi avversi nel gruppo trattato con famotidina rispetto a placebo (9 vs 15); 4 pazienti nel gruppo del placebo sono stati ricoverati in ospedale con un'emorragia del tratto gastrointestinale superiore. Un altro comune evento avverso è stato l'angina di cui sono stati registrati 2 casi nel gruppo trattato con famotidina e 4 nel gruppo placebo.

Infine è stata testata anche la presenza di eventuali interazioni tra famotidina e clopidogrel ma non è stato rilevato alcun aumento degli eventi avversi in seguito alla co-somministrazione dei due farmaci; 5/9 pazienti in terapia con clopidogrel e con famotidina hanno presentato eventi avversi rispetto a 6/15 del braccio placebo.

Nonostante questo studio non sia stato strutturato per valutare le complicanze da ulcera grave, è importante notare che tutti i casi di sanguinamento intestinale si sono manifestati nel gruppo trattato con placebo. Accanto al suo effetto ulcerogeno, l'aspirina possiede un'attività antipiastrinica

che potrebbe aggravare il potenziale sanguinamento causato dal danno della mucosa gastrointestinale. Tuttavia, non sono state evidenziate interazioni tra famotidina e clopidogrel; questo dato potrebbe essere dovuto dalle piccole dimensioni del trial o dal fatto che il metabolismo della famotidina associata a clopidogrel è differente da quello degli inibitori di pompa associati a clopidogrel.

La famotidina si è mostrata efficace nella prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali e nelle esofagiti erosive in pazienti in trattamento con aspirina a basse dosi e potrebbe rappresentare un'utile alternativa all'uso di inibitori di pompa protonica in questo target di soggetti.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che mentre i FANS causano ulcere che successivamente sanguinano, l'aspirina potrebbe provocare sanguinamento da ulcere che sono state generate in precedenza con modalità diverse, quali infezione da *H. Pylori*. Pertanto le evidenze suggeriscono che l'eradicazione dell'*H. Pylori* potrebbe essere sufficiente a prevenire il sanguinamento dell'ulcera negli utilizzatori di aspirina. Questa semplice strategia è importante e meriterebbe delle risposte attraverso studi mirati. Nello stesso tempo, la famotidina sembra essere una valida alternativa agli inibitori di pompa protonica.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Astellas, AstraZeneca, Merck e Yamanouchi.

Parole chiave: famotidina, ulcera gastrica e duodenale, RCT.

Riferimenti bibliografici

Taha AS et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 374: 119–25.
Hawkey CJ. NSAIDs and aspirin: notorious or FAMOUS? Lancet 2009; 374: 93-94.

Contraccettivi orali: un fattore di rischio per il carcinoma a cellule squamose?

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Il carcinoma della pelle a cellule squamose (CCS), una delle principali forme di tumore della pelle non melanoma (NMSC), è tra le neoplasie più comuni tra i bianchi di origine europea; la sua incidenza sembra essere aumentata drammaticamente negli ultimi decenni. I tassi di incidenza di CCS sono più alti negli uomini che nelle donne; tuttavia, negli ultimi anni, il tasso di crescita di questa neoplasia risulta essere maggiore nelle donne rispetto agli uomini (235% negli uomini e 350% nelle donne tra 1979-1980 e 1993-1994).

Gli steroidi sessuali sono stati ampiamente studiati come fattori di rischio per un certo numero di tumori nelle donne, in particolare agli organi riproduttivi, compresi seno, endometrio, ovaio e cervice. A differenza di questi altri tipi di tumore, la relazione tra NMSC e contraccettivi orali (CO) non è stata accuratamente esaminata.
È possibile che gli estrogeni possano agire in concerto con pathways cancerogeni noti nei NMSC. Uno dei primi fattori di suscettibilità riconosciuti nei NMSC è la diminuita capacità di riparazione del DNA a carico dei geni responsabili della riparazione per escissione di nucleotidi (NER). È stato dimostrato che polimorfismi nei geni NER, compreso lo Xeroderma pigmentosum del gruppo D (XPD), possono modificare la capacità di riparazione del DNA.
Per esplorare l'ipotesi che i CO aumentino il rischio di CCS, questo studio ha analizzato i dati sull'utilizzo di CO raccolti nell'ambito di uno studio caso-controllo basato sulla popolazione tra le donne del New Hampshire. Inoltre, è stato verificato se polimorfismi comuni nello XPD possano modificare tale rischio.

Sono stati individuati i nuovi casi di CCS verificatisi tra i residenti nel New Hampshire attraverso una rete di dermatologi e laboratori di patologia, comprese le regioni confinanti. Il primo periodo di studio ha compreso le diagnosi tra il 1° luglio 1993 e il 30 giugno 1995 (serie 1); sono stati incluse inoltre anche le diagnosi tra il 1° luglio 1997 e il 30 marzo 2000 (serie 2). I criteri di inclusione comprendevano i residenti nel New Hampshire al momento della diagnosi, di età 25-74 anni al momento della diagnosi, con un numero di telefono elencato e in grado di parlare inglese.
Gli elenchi dei residenti forniti dal Dipartimento dei trasporti del New Hampshire sono stati utilizzati per identificare i potenziali controlli di età compresa tra 25-64 anni.
I controlli sono stati campionati in modo casuale in base all'età (25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-69, e 70-74 anni) e stratificati per sesso. Sono stati ammessi coloro che parlavano inglese e avevano fornito un numero di telefono.

I partecipanti sono stati dettagliatamente intervistati a casa loro da un intervistatore preparato. Le domande hanno indagato sulla sensibilità della pelle, la pigmentazione, l'istruzione, lo stato civile, la storia riproduttiva, e l'uso di CO. Le domande sulla sensibilità e sulla pigmentazione della pelle includevano reazioni al primo forte sole estivo (solo abbronzatura, leggera scottatura, scottatura), reazioni cutanee per ripetute esposizioni al sole (abbronzatura profonda, moderata, mite e desquamazione, macchiolina o nessuna abbronzatura), colore dei capelli, degli occhi e della pelle auto-riportati, e il numero di nei sulla schiena. Per l'esposizione al sole, i partecipanti hanno indicato le loro abitudini di esposizione al sole e, per ogni periodo di tempo, anche la quantità di tempo trascorso al sole, comprese le ore di punta, la distinzione tra l'inverno e l'estate, le attività ricreative all'aria aperta e il numero di scottature gravi. Le domande sull'uso di CO includevano la durata di utilizzo (come numero totale di anni e mesi di assunzione) e i tempi di utilizzo (ad esempio, il tempo dall'ultima assunzione).

Un totale di 265 casi di CCS e 306 controlli sono stati intervistati e il 99% di questi (263 CCS e 303 controlli) ha risposto riguardo l'assunzione di CO. Data la prevalenza della malattia tra i bianchi, l'analisi è stata circoscritta ai bianchi, per un totale di 261 casi di CCS e 298 controlli.

La frequenza dei casi di CCS che hanno sempre assunto CO è stato leggermente superiore a quella dei controllo (44,4%; controlli: 43,3%).
Nel complesso, l'uso di CO è stato associato ad un rischio maggiore del 60% di CCS (OR 1,6). Valutando il tempo dall'ultimo utilizzo, è stato riscontrato un aumento del rischio di CCS fra coloro che avevano assunto per l'ultima volta CO più di 25 anni prima (OR 2,1), mentre nessuna associazione è stata osservata con l'uso recente di CO (OR 1,1). Tra le donne che avevano assunto l'ultima pillola almeno 25 anni fa, è stato osservato un trend di aumento del rischio di CCS con la durata di utilizzo rispetto alle donne che non avevano mai assunto CO (OR per <2 anni, 1,7; OR per 3-6 anni, 2,6; OR per >7 anni, 2,7).
Inoltre, tra le donne che avevano preso CO almeno 25 anni prima, è stato osservato che coloro che non presentavano una variante dell'allele 751Gln mostravano un aumento del rischio di SCC quadruplicato (OR: 4,4) rispetto a coloro che avevano almeno una copia della variante allelica; tuttavia, non è stato osservato un aumento del rischio tra gli utilizzatori recenti di CO, indipendentemente dal loro genotipo. Il polimorfismo XPD Lys751Gln è risultato essere, quindi, un significativo modificatore del rischio CO-CCS.

Questi risultati inducono a ipotizzare un possibile rapporto tra assunzione di contraccettivi orali e rischio di carcinoma a cellule squamose, con coinvolgimento di meccanismi di riparazione del DNA.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: carcinoma a cellule squamose, contraccettivi orali, studio di popolazione.

Riferimento bibliografico

Applebaum KM et al. Oral contraceptives: a risk factor for squamous cell carcinoma? Journal of Investigative Dermatology 2009; doi:10.1038/jid.2009.168.

Statine e disfunzione erettile: risultati di uno studio caso/non caso condotto utilizzando il French Pharmacovigilance System Database

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

Le reazioni avverse (ADR) più comuni alle statine si manifestano a livello muscolare e comprendono rabdomiolisi, mialgia e dermatopolimiosite. Altri eventi che possono caratterizzare il trattamento con questi farmaci e con altri ipolipemizzanti, quali i fibrati, comprendono la disfunzione erettile. La relazione tra l'esposizione alle statine e la disfunzione erettile non è stata chiaramente stabilita anche se diversi report hanno descritto casi di disfunzione erettile durante la terapia con statine.

Questo studio caso/non caso condotto tra Gennaio 1985 e Dicembre 2006, ha valutato l'associazione tra l'esposizione alle statine e l'insorgenza di disfunzione erettile utilizzando il French Pharmacovigilance System Database che comprende tutte le ADR riportate ai Centri Regionali Francesi di Farmacovigilanza. Nel database sono stati inseriti tutti i casi di ADR indipendentemente dalla causalità e dal livello di gravità. Sono state incluse nell'analisi tutte le statine disponibili in Francia durante il periodo di riferimento (pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina). Cerivastatina è stata esclusa a causa del breve periodo di commercializzazione.

Il metodo caso/non caso valuta la disproporzionalità della combinazione tra un farmaco e una particolare reazione avversa in un database di Farmacovigilanza. In questo studio, i casi sono stati definiti come tutte le segnalazioni relative ad almeno un'ADR di interesse (*impotence*, *erectile dysfunction* e *dyserection*) e i non casi come tutte le altre segnalazioni di ADR. L'esposizione è stata considerata come la presenza del farmaco di interesse (statine) nella segnalazione, a prescindere dal fatto che il farmaco fosse indicato come sospetta causa della ADR oppure no.
È stato confrontata l'esposizione alle statine rispetto alla combinazione di tutti gli altri farmaci presenti nel database, mediante il calcolo del *reporting odds ratio* (ROR) o dell'*adjusted reporting odds ratio* (aROR) per i casi di disfunzione erettile e con intervallo di confidenza al 95%. Considerando la tipologia di reazione avversa, la ricerca è stata limitata ai pazienti di sesso maschile con età compresa tra 13 e 80 anni. Per ognuna delle segnalazioni sono state raccolte le seguenti informazioni: età, indice di massa corporea, storia medica (ipertensione, disturbi cardiovascolari, diabete mellito, altri disturbi metabolici, depressione, neuropatie e alterazioni neurologiche, alcolismo e fumo), tempo all'insorgenza della disfunzione erettile dall'inizio del trattamento con statina, esito della reazione in caso di sospensione della statina, e presenza di altri farmaci noti per indurre disfunzione erettile (ACE-inibitori, antagonisti del recettore β-adrenergico, fibrati, finasteride, antipertensivi ad azione centrale, antidepressivi triciclici, antipsicotici). Per l'analisi della disfunzione erettile indotta dalle statine, sono stati utilizzati due modelli di regressione logistica usando il procedimento *backward stepwise* per calcolare l'aROR. Il primo modello comprendeva tutte le statine ed ha permesso la valutazione dell'associazione tra disfunzione erettile e la classe farmacologica delle statine. Il secondo è stato utilizzato per analizzare l'associazione con ognuna delle statine. Altre variabili comprese in questi modelli sono state i fattori di rischio clinici (quali ipertensione arteriosa, disturbi cardiovascolari e diabete) e farmaci noti per indurre disfunzione erettile.

Durante il periodo in studio, il sistema di farmacovigilanza francese ha raccolto un totale di 110.685 segnalazioni spontanee, delle quali 482 (0.43%) associate a disfunzione erettile indotta dal farmaco. La frequenza di ipertensione arteriosa era significativamente maggiore in pazienti che avevano sviluppato disfunzione erettile rispetto a quelli che non avevano sviluppato tale disturbo (aROR 1.5, 95% CI 1.2-1.9). Sul totale delle segnalazioni spontanee selezionate per l'analisi, l'esposizione alle statine è stata identificata in 4471 casi (4%). Di questi, 51 casi (1.1%) sono stati associati a disfunzione erettile. Sui 106.214 casi non esposti alle statine, sono stati individuati 431 (0.4%) casi di disfunzione erettile ($p < 0.0001$). Il tempo medio all'insorgenza di disfunzione erettile dopo l'inizio del trattamento con statine, noto per 19 casi, è stato di 62 giorni (mediana 29 giorni). Nel 56.9% dei casi, la risoluzione dell'evento è stata osservata in seguito alla sospensione della statina, e il rechallenge è stato positivo in 5 casi. L'associazione è stata statisticamente significativa per tutte le statine (aROR 2.4, 95% CI 1.8–3.3), la simvastatina (aROR 2.6, 95% CI 1.6–4.1), l'atorvastatina (aROR 3.4, 95%CI 2.1-5.4) e la rosuvastatina (aROR 7.1, 95% CI 2.6–19.4) [$p < 0.001$ per tutte le associazioni] ma non per la pravastatina (aROR 1.5, 95% CI 0.8–2.8) e la fluvastatina (aROR 1.8, 95% CI 0.4–7.4).

Non è stata individuata nessuna relazione tra disfunzione erettile e dose giornaliera o durata dell'esposizione alle statine.

Molti fattori possono spiegare le difficoltà di valutazione della relazione tra l'esposizione alle statine e lo sviluppo di disfunzione erettile: a) la disfunzione erettile è comunemente associata ad aterosclerosi dei vasi del pene; b) più del 50% degli uomini che frequentano cliniche per disturbi cardiovascolari presentano disfunzione erettile di vario grado precedenti l'inizio della terapia con statina; c) molti farmaci utilizzati per prevenire i rischi correlati all'aterosclerosi (β-bloccanti, diuretici tiazidici o ACE-inibitori) rappresentano fattori di rischio noti per la disfunzione erettile.

Nonostante ciò, la disfunzione erettile rimane un'ADR sotto-segnalata perché spesso i pazienti non lamentano spontaneamente il disagio e i medici non fanno domande ai pazienti sulla loro funzione sessuale. La disfunzione erettile è stata riportata anche con altri farmaci ad attività ipolipidemizzante, quali i fibrati. Sono stati suggeriti meccanismi per spiegare questo evento raro: 1) la riduzione dei livelli di colesterolo potrebbe ripercuotersi sulla sintesi di testosterone e sulla libido; 2) nell'ipercolesterolemia familiare il recettore delle lipoproteine a bassa densità non funziona in maniera ottimale e rende le cellule di Leydig più dipendenti nella sintesi 'de novo' di colesterolo; 3) lipofilicità della statina: simvastatina è altamente lipofila e quindi potrebbe agire a livello centrale o indurre neuropatia periferica nei nervi del pene. I risultati di questo studio hanno mostrato che il rischio di disfunzione erettile può essere minore con pravastatina, per la sua minor lipofilicità rispetto alle altre statine.

Nonostante alcuni limiti di natura metodologica, lo studio, confermando altri dati, suggerisce che le statine possono determinare o peggiorare la disfunzione erettile.

Sono necessari altri studi farmacoepidemiologici per confermare queste evidenze e per calcolare con maggiore precisione la prevalenza del disturbo e definirne i fattori di rischio.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: statine, disfunzione erettile, studio caso/non caso.

Riferimento bibliografico

Do C et al. Statins and erectile dysfunction. Drug Safety 2009; 32: 591-97.

Uso di antidepressivi e mortalità in Finlandia: uno studio "register-linkage" da una coorte nazionale

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

È noto che i pazienti depressi durante le prime settimane di un trattamento con antidepressivi (AD), dovrebbero essere monitorati attentamente a causa dell'aumento temporaneo del rischio di suicidio.
L'obiettivo di questo studio è stato quello di indagare, in una vasta coorte finlandese di utilizzatori di antidepressivi, l'associazione tra il rischio di suicidio e la mortalità da tutte le cause e il trattamento con AD.

La popolazione in studio era costituita da tutti i nuovi utilizzatori di antidepressivi che dal 1999 al 2003 avevano ricevuto una prescrizione rimborsata. Sono stati esclusi i soggetti che non erano stati trattati nei cinque anni precedenti.
I dati sono stati ricavati dal National Prescription Register, Causes of Death Register, Census Data of Statistics Finland e dal National Care Register.
La durata del trattamento antidepressivo è stata calcolata in termini di DDD.

Sono stati identificati i 10 farmaci più frequentemente utilizzati e i soggetti che utilizzavano solo una categoria di farmaci sono stati assegnati al rispettivo gruppo.
Coloro che avevano ricevuto una sola prescrizione di un qualsiasi AD durante il follow-up sono stati considerati come gruppo di riferimento mentre i pazienti che assumevano più di un farmaco o che lo assumevano raramente sono stati assegnati al gruppo "altro" e "non utilizzatori correnti". È stata utilizzata anche un'altra suddivisione in gruppi in funzione del tipo di farmaco: "una sola prescrizione", "SSRI", "TCA", "altri" o "non utilizzatori correnti".
I tassi di mortalità da tutte le cause e di quella dovuta al suicidio osservate durante la terapia con antidepressivi sono stati confrontati con quelli rilevati in assenza di trattamento, tenendo conto delle variabili individuali.

La popolazione inclusa nello studio consisteva di 258.417 soggetti di età ≥10 anni, pari a 745.737 anni/persona.
La durata media del follow-up è stata di 2,9 anni. Durante il follow-up, sono stati rilevati 20.738 decessi di cui 886 suicidi.

Durante il trattamento antidepressivo la mortalità da tutte le cause è stata più bassa rispetto a quella rilevata in assenza di terapia; la mortalità era più bassa sia nel gruppo che assumeva un qualsiasi antidepressivo sia in quello che non li assumeva rispetto a quello trattato con una sola categoria di farmaci. Dopo aggiustamento per le variabili basali, è stato osservato un aumento del RR per la paroxetina da un valore di 0,12 (95% CI 0,09-0,16) a 0,22 (0,17-0,29) e una riduzione per la mianserina il cui RR è variato da 0,44 (0,31-0,62) a 0,14 (0,10-0,21).

L'uso corrente di un qualsiasi antidepressivo è stato associato ad un RR inferiore di suicidio pari a 0,63 (0.53-0.75) rispetto all'impiego di "una sola prescrizione". L'uso corrente di SSRI è stato correlato ad una mortalità per suicidio più bassa rispetto al gruppo "una sola prescrizione" (RR 0,47, 0,38-0,59) e al gruppo che non assumeva antidepressivi.
Queste stesse differenze erano evidenti anche quando sono state comparate molecole specifiche, senza notevoli difformità tra le sostanze.
Analizzando separatamente il tasso di mortalità tra i giovani dai 10 ai 20 anni di età, non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra coloro che avevano ricevuto "una sola prescrizione" e uno dei gruppi che assumevano AD (utilizzatori non correnti, SSRI o altri AD).
Rispetto al suicidio è stata rilevata una significativa interazione tra il periodo di follow-up e il gruppo di trattamento. Il rischio era più elevato tra il 31esimo e 60 esimo giorno dalla dispensazione dell'antidepressivo per il gruppo che aveva acquistato una sola categoria di farmaci.

La mortalità da tutte le cause era due volte maggiore negli uomini rispetto alle donne e il 19% più elevata tra la popolazione non sposata rispetto a quella sposata (14-23%).

L'uso corrente di antidepressivi è stato associato ad una riduzione del rischio di mortalità da tutte le cause. Non sono state rilevate differenze tra i diversi principi attivi, neanche nell'ambito del medesimo gruppo.

Gli autori sottolineano diversi limiti dello studio correlati prevalentemente alla sua natura osservazionale: informazioni non del tutto dettagliate sulle caratteristiche socio-economiche dei pazienti, sui trattamenti e sull'ospedalizzazione.
Sottolineano anche come il tasso di aderenza alla terapia potrebbe essere stato basso, pertanto l'effetto osservato potrebbe essere sottostimato.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno avuto in passato rapporti di collaborazione con diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: antidepressivi, mortalità/suicidio, studio di coorte.

Riferimento bibliografico
Haukka J et al. Antidepressant use and mortality in Finland: a register-linkage study from a nationwide cohort. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65:715–20.

Persistente riduzione del trattamento della depressione in seguito ai warning della FDA

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

Gli effetti a breve termine dei warning del 2003 della FDA sull'aumento del rischio di comportamenti suicidari nella popolazione pediatrica in seguito al trattamento con gli SSRI sono stati una riduzione delle diagnosi di depressione e, nei nuovi casi diagnosticati, una riduzione della prescrizione di antidepressivi, senza un corrispondente aumento di psicoterapia o di terapie farmacologiche alternative.
Inoltre, è stato osservato una diminuzione significativa del trattamento della depressione negli adulti, nonostante questa fascia di età non fosse compresa negli alert.

In questo lavoro vengono presi in esame gli effetti a lungo termine dei warning della FDA sull'aumento del rischio suicidario in età pediatrica e nei giovani in trattamento con SSRI. Secondo gli autori, la forza del loro lavoro risiede in alcuni parametri scelti per questa analisi e cioè: 1) lo studio è stato condotto in una coorte di pazienti con un primo episodio di depressione e con la prima prescrizione di antidepressivi; 2) sono stati valutati gli effetti dei warning della FDA sui modelli di cura sia per i bambini e i giovani adulti sia paragonati sui gruppi non coinvolti (adulti); 3) è stato esaminato il periodo dal 1999 al 2007 che permette di valutare l'entità e la persistenza dell'effetto.

È stato utilizzato il database PHARMetrics Patient Centric, il più ampio database nazionale longitudinale in ambito sanitario, che comprende i dati di 55 milioni di pazienti. Inizialmente sono stati identificati i pazienti con un primo episodio di depressione. L'episodio depressivo è stato classificato in accordo con il National Committee for Quality Assurance Health Plan and Employer Data and Information Set.
La coorte di pazienti è stata suddivisa in tre gruppi: età pediatrica (5-18 anni al momento della diagnosi; n=91748); giovani adulti (19-24 anni; n=70311) e adulti (25-89 anni; n=630748). L'età media per ciascuna coorte era 15 anni per i pediatrici, 21 anni per i giovani adulti e 44 anni per gli adulti. Per quanto riguarda il genere, le femmine erano circa il 60% dei casi pediatrici ed il 70% degli adulti.

Gli autori hanno preso in esame i dati in funzione dei warning della FDA del 2003 (prima e dopo), senza considerare le comunicazioni successive.
I parametri del database valutati sono stati: 1) il tipo di episodio depressivo diagnosticato (in accordo con i criteri del ICD-9); 2) la figura sanitaria che ha diagnosticato la depressione: medico pediatra, medico non psichiatra (medico di medicina generale, internista, ginecologo, ostetrico) medico psichiatra, figure sanitarie quali psicologi, terapisti, assistenti sanitari; 3) la percentuale di episodi depressivi seguiti nei 30 giorni successivi dalla prescrizione di SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici, altri antidepressivi, terapia combinata, o assenza di prescrizione; 4) la figura sanitaria che ha prescritto l'antidepressivo; 5) l'uso di psicoterapia dopo la diagnosi di depressione; 6) l'uso di altri farmaci in alternativa agli antidepressivi dopo la diagnosi di depressione (antipsicotici atipici, ansiolitici, ecc.).

I risultati hanno dimostrato che dal 1999 al 2004 l'incidenza di episodi di depressione diagnosticati è aumentata in modo stabile, con qualche fluttuazione in ciascuna coorte esaminata. Dopo il 2004, il trend nazionale osservato per i casi pediatrici è significativamente diminuita, con un riduzione in seguito al warning della FDA che ha portato il numero di diagnosi del 2007 ad un numero simile a quello del 1999 (3.2/1000 nel 1999, 3.5/1000 nel 2007). Per quanto riguarda i giovani adulti e gli adulti, la stima attesa in base all'andamento nei 5 anni precedenti il warning era di 15.6/1000 nei giovani adulti e 20.3/1000 negli adulti, mentre l'incidenza osservata nel 2007 è stata, rispettivamente, 9.6/1000 nei giovani adulti e 12.4/1000 negli adulti.
Gli autori concludono quindi che l'incidenza di depressione è diminuita in modo stabile e che questa riduzione è presente anche nella popolazione adulta, non oggetto della comunicazione della FDA.

È stata poi misurata la percentuale di nuovi episodi diagnosticati da ciascuna figura sanitaria prima e dopo l'alert della FDA: prima del 2003 l'aumento progressivo delle diagnosi era soprattutto a carico dei pediatri e dei medici non psichiatri. Successivamente, sia i pediatri che i medici non psichiatri hanno significativamente diminuito le diagnosi di depressione: la stima per i medici non psichiatri è stata di circa il 44% minore di quanto atteso, con una riduzione significativa nella coorte dei giovani adulti (37%) e degli adulti (29%). Le figure sanitarie non mediche in ambito psichiatrico erano le uniche che hanno dimostrato un aumento della diagnosi, anche nel periodo post-alert.

Per quanto riguarda le prescrizioni di SSRI entro 30 giorni da un episodio depressivo, nel periodo post-warning è stata osservata una riduzione del 10% nella coorte pediatrica e del 15% nella coorte degli adulti. I medici non psichiatri hanno ridotto le loro prescrizioni di SSRI di circa il 40% rispetto alla stima per la coorte pediatrica, del 30% nella coorte di giovani adulti e del 25% per gli adulti. Da questo punto di vista è stato raggiunto uno degli scopi dell'avvertimento FDA e cioè la riduzione del consumo di SSRI soprattutto in età pediatrica e nei giovani adulti, effetto che si è dimostrato sostanziale e persistente. Tuttavia, si è verificato anche un effetto non desiderato e cioè la riduzione delle prescrizioni di SSRI nella coorte di pazienti adulti, ai quali non era rivolto l'alert della FDA. Infine, è stato osservato un piccolo ma significativo aumento del tasso di nuovi casi in soggetti adulti che hanno seguito almeno una seduta di psicoterapia entro 180 giorni dalla diagnosi, mentre non sono state osservate modifiche nell'uso di terapie farmacologiche in alternativa agli antidepressivi.
Gli autori osservano che la riduzione delle diagnosi di depressione (e quindi delle prescrizioni di SSRI) da parte dei medici non psichiatri, non accompagnato da un aumento di trattamenti sostitutivi di tipo psicoterapeutico o farmacologico, persiste anche a distanza di anni in pazienti di tutte le età. Questa pratica era maggiormente presente nei medici di medicina generale, aspetto di particolare importanza, in quanto questi operatori sanitari vedono la maggior parte di pazienti che necessitano di cure di tipo psichiatrico negli Stati Uniti.

La riduzione delle diagnosi di depressione dopo gli avvertimenti della FDA sull'aumento del

rischio di comportamenti suicidari nei pazienti pediatrici e giovani adulti in trattamento con SSRI persiste anche a distanza di anni. Inoltre, non è stato rilevato un aumento di terapie sostitutive quali psicoterapia o altre terapie farmacologiche. Questo fenomeno è stato osservato non solo nei pazienti ai quali era rivolto il warning della FDA, ma anche negli adulti, indicando quindi che questo effetto non voluto è sostanziale, non transitorio e diffuso nella popolazione.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: antidepressivi, warning FDA, depressione.

Riferimenti bibliografici

Libby AM et al. Persisting decline in depression treatment after FDA warnings. Arch Gen Psychiatry 2009; 66: 633-39.

Rischio di perforazione gastrointestinale in pazienti con cancro trattati con bevacizumab: una metanalisi

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Bevacizumab (*), anticorpo monoclonale contro il VEGF, è stato il primo inibitore dell'angiogenesi approvato dall'FDA per il trattamento in prima linea del cancro metastatico del colon-retto in associazione alla chemioterapia con fluorouracile. Il VEGF ha un ruolo cruciale nella crescita, progressione e metastatizzazione tumorale e l'efficacia clinica del bevacizumab è stata successivamente dimostrata anche per altre neoplasie (carcinoma renale metastatico; carcinoma della mammella metastatico; carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato).
La terapia con bevacizumab è potenzialmente associata all'insorgenza di perforazioni gastrointestinali pericolose per la vita, oltre ad altri gravi eventi avversi quali crisi ipertensive, emorragie, tromboembolismo arterioso e venoso; complicanze nella guarigione di ferite. L'associazione con perforazioni del tratto gastrointestinale è stata evidenziata anche da parte dell'FDA mediante l'inserimento in scheda tecnica di un black-box warning in cui si raccomandava la sospensione della terapia all'insorgenza dell'evento.

L'obiettivo di questa metanalisi di RCT era valutare il rischio di perforazione gastrointestinale associato al trattamento con questo antineoplastico attraverso una ricerca bibliografica in PubMed nel periodo gennaio 1966-luglio 2008; inoltre sono stati considerati anche gli abstract presentati ai convegni dell'American Society of Clinical Oncology tra gennaio 2000 e luglio 2008.
Sono stati considerati eleggibili solo gli RCT prospettici nei quali bevacizumab è stato confrontato direttamente con le terapie antineoplastiche standard. Gli studi di fase I e quelli di fase II a singolo braccio sono stati esclusi perché non vi erano gruppi di confronto.
Sono stati estratti dati riguardo al numero di pazienti, tipo di cancro, informazioni sulla terapia, risultati e follow-up; i dati sulla frequenza di perforazioni gastrointestinali, valutate in base ai criteri del National Cancer Institute per gli eventi avversi (versione 2 e 3), sono stati estrapolati dal profilo di sicurezza dei singoli studi.

La metanalisi ha incluso 17 studi randomizzati di cui 3 di fase II e 14 di fase III. Cinque trial erano in doppio cieco e controllati versus placebo; 2 trial avevano il placebo come controllo e i rimanenti avevano controlli attivi.
Nell'analisi sono stati inclusi 12.294 pazienti in totale dai 17 trial selezionati. Le caratteristiche dei pazienti erano un performance status ECOG 0-1, un'adeguata funzionalità epatica, renale e ematologica. Erano stati esclusi i pazienti con malattia cardiovascolare, vasculopatia periferica, ipertensione non controllata, ferite non guarite, pazienti sottoposti ad interventi chirurgici maggiori nei 28 giorni precedenti, preesistente diatesi emorragica, metastasi cerebrali, in terapia cronica con

aspirina ad una dose >325 mg/die o FANS, gravidanza o allattamento, terapia con anticoagulanti orali o parenterali ad eccezione delle terapie profilattiche per mantenere la pervietà degli accessi vascolari. Per nessun paziente era stata menzionata una storia di perforazioni gastrointestinali; le neoplasie maligne includevano cancro colon-rettale, carcinoma mammario, cancro pancreatico, tumore a cellule renali e neoplasia polmonare non a piccole cellule.

I dati disponibili per l'analisi erano relativi a 6490 trattati con bevacizumab durante i 17 trial inclusi. L'incidenza di perforazione gastrointestinale variava dallo 0% al 1,5%, con la maggiore incidenza nei trial condotti in pazienti con tumore a cellule renali e la più bassa nei pazienti con carcinoma mammario.
La perforazione gastrointestinale può essere fatale in molti casi a causa dell'insorgenza di peritonite grave. L'incidenza totale di perforazione intestinale di grado 5 secondo la classificazione del National Cancer Institute (decesso) è stata dello 0,3% (95% CI 0,1–0,5%, in 11 trial di fase III).
Rispetto ai controlli, il rischio relativo di perforazione di grado 5 associata al trattamento con bevacizumab era di 2,7 (0,7-10,6, p=0,15).
Tra i pazienti con perforazione associata a bevacizumab, la mortalità era pari al 21,7% (11,5 –37,0) rispetto al 15,7% dei controlli (4,6 -41,9).

Le perforazioni gastrointestinali associate al trattamento con bevacizumab potrebbero essere attribuite a fattori di rischio noti come l'uso di agenti chemioterapici o steroidi, alla neoplasia di base, ulcere peptiche o diverticolite.
Per valutare l'esatto contributo del bevacizumab nello sviluppo di perforazioni del tratto gastrointestinale e per escludere l'effetto di fattori confondenti, è stato calcolato il rischio relativo globale di perforazione dagli RCT in cui era stato effettuato un confronto tra pazienti trattati con bevacizumab e i controlli in trattamento chemioterapico.
Dai 17 trial valutati, i dati disponibili per l'analisi erano relativi a 5804 pazienti dei gruppi di controllo. Il rischio di perforazione gastrointestinale nei controlli era molto basso nella maggior parte degli studi: 8 studi su 17 non hanno rilevato perforazioni gastrointestinali nei gruppi di controllo. Di contro, solo 1 dei 17 trial non ha registrato perforazioni gastrointestinali nei pazienti in trattamento con bevacizumab. Quindi, il rischio relativo totale di perforazione gastrointestinale con bevacizumab rispetto al controllo è stato di 2,14 (1,19 –3,85; p=0,011).

Dall'analisi sembra che il rischio di perforazioni gastrointestinali con bevacizumab sia dose-dipendente: il rischio relativo con bevacizumab a basse dosi (2,5 mg/kg a settimana) era di 1,61 (0,76–3,38, p=0,21; 8 trial) mentre con il farmaco ad alte dosi (5 mg/kg a settimana) è stato di 2,67 (1,14-6,26, p=0,024; 10 trial).
Il rischio di perforazione gastrointestinale inoltre variava in base al tipo di tumore: la più alta incidenza dell'evento è stata riscontrata in pazienti con carcinoma a cellule renali (1,1%) rispetto al cancro al pancreas (0,6%).
Allo stesso modo, il rischio relativo di perforazione gastrointestinale era più basso in pazienti con carcinoma pancreatico trattati con bevacizumab rispetto ai controlli (RR 0,92; 0,19 -4,37) ma più alto nei pazienti con tumore a cellule renali (RR 5,67, 0,66 – 48,42).
In particolare, il rischio relativo era 3,10 (95% CI 1,26 -7 63; p = 0,013) per il tumore colorettale, suggerendo una significativa associazione tra perforazione gastrointestinale e bevacizumab in questi pazienti.
Poiché il rischio potrebbe essere differente tra i pazienti trattati per malattia metastatica rispetto a quelli in trattamento adiuvante (in cui il tumore primitivo è stato rimosso), è stato calcolato anche il rischio relativo nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico: escludendo i pazienti trattati con chemioterapia adiuvante, il rischio relativo di perforazione gastrointestinale è stato 3,68 (1,28–10,63, p=0,016), il che suggeriva un rischio significativo associato al trattamento con bevacizumab in pazienti con tumore del colon-retto metastatico.

Inoltre i pazienti sono stati divisi in due gruppi in base al dosaggio di bevacizumab ed è stata calcolata la variazione del rischio in base al tipo di tumore: rispetto al gruppo controllo il rischio relativo di perforazione gastrointestinale in pazienti con tumore al colon-retto metastatico che ricevevano basse dosi di bevacizumab era di 2,86 (1,11 -7 35), calcolato su 5 trial rispetto a quello di altri tumori (al seno, pancreatico e polmonare non a piccole cellule) di 0,63 (0,19-2,10) calcolato su 3 trial.
In corrispondenza del trattamento con bevacizumab ad alte dosi il rischio relativo di perforazione gastrointestinale tra i pazienti con tumore del colon-retto era di 6,95 (0,36-133,97; 1 trial); per i pazienti con tumore a cellule renali di 5,67 (0,66 - 48,42; 2 trial) mentre per le altre forme di cancro, tra cui quello al seno, polmonare non a piccole cellule e del pancreas era di 2,06 (0,78 –5,47; 7 trial).

Il reale contributo del bevacizumab nello sviluppo della perforazione gastrointestinale è difficile da valutare anche a fronte del fatto che i singoli trial non sono stati disegnati per rilevare una correlazione significativa tra i due fattori.
Dalla metanalisi inoltre emerge che non tutti i casi di perforazioni gastrointestinali sono attribuibili al trattamento con bevacizumab come dimostrato dal numero, seppur esiguo, di eventi che si sono verificati in pazienti che non hanno ricevuto il farmaco. Pertanto, se il farmaco è veramente efficace per un paziente con malattia metastatica, il trattamento potrebbe essere ripreso una volta che le cause di perforazione sono state corrette come ad esempio la terapia dell'ulcera peptica, la resezione del tumore e la rimozione di diverticoli; inoltre il rischio appare ridotto con la dose più bassa di bevacizumab (2,5 mg/kg a settimana). Ciò suggerisce la possibilità di reintrodurre bevacizumab a basse dosi nei pazienti che hanno superato una perforazione del tratto gastrointestinale.

La metanalisi ha dimostrato che il bevacizumab è associato ad un aumento del rischio di perforazione gastrointestinale in pazienti con tumore che ricevono una chemioterapia concomitante. Il rischio sembra essere dose-dipendente e sembra variare in base al tipo di tumore, con il rischio più elevato nei pazienti con tumore al colon e a cellule renali.

(*) In Italia bevacizumab è attualmente autorizzato, in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine, per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto; in combinazione con paclitaxel, per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico; in aggiunta a chemioterapia a base di platino, per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare; in combinazione con interferone alfa-2a, per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

Nell'editoriale di accompagnamento, che sottolinea l'efficacia del bevacizumab in termini di miglioramento della sopravvivenza o ritardo della progressione di malattia in diversi tumori solidi avanzati, viene posto l'accento anche sulla gravità della perforazione gastrointestinale.
L'incidenza di perforazione gastrointestinale emersa dallo studio era di 0,9%: un aumento del rischio di due volte confrontato con i controlli, con una mortalità di circa una quinto tra i pazienti con questa complicanza. Il rischio varia con la dose e in base al tipo di tumore; rischi più elevati sono stati osservati in pazienti con carcinoma del colon e tumore a cellule renali (anche se in quest'ultimo studio il campione era troppo esiguo e l'incidenza di perforazione troppo poco frequente per trarre conclusioni certe).

Diversi fattori devono essere presi in considerazione quando si interpretano i risultati dello studio: i dati utilizzati nella metanalisi erano basati su trial e non su indagini dirette sui pazienti, così non è stato possibile per gli autori valutare l'esatto andamento del rischio di perforazione nel tempo; ragione per cui potrebbero essere utili ulteriori studi per una valutazione temporale dell'insorgenza

della complicanza più precisa; la segnalazione di perforazione gastrointestinale nei trial era basata su due diverse versioni del National Cancer Institute per gli eventi avversi, quindi i dati statistici possono essere stati valutati con maggiore difficoltà. Inoltre, i risultati di questa metanalisi provengono tutti da pazienti che rispondevano a precisi criteri di inclusione dei trial e possono inficiare essi stessi la percentuale di perforazione: ad esempio il tumore pancreatico localmente avanzato può invadere il duodeno con conseguente perforazione e l'esclusione di questi pazienti può aver ridotto il rischio apparente di perforazione gastrointestinale.

Come si può quindi ridurre il rischio di perforazione gastrointestinale nella pratica clinica? Nel tumore del colon-retto avanzato, un tumore primario in situ, diverticolite acuta, ascessi intra-addominali, ostruzione gastrointestinale, carcinomatosi peritoneale e precedenti terapie radianti addominali o pelviche sono stati riconosciuti come potenziali fattori di rischio.
L'uso del bevacizumab potrebbe essere accompagnato, come già avviene in alcuni istituti, da inibitori della pompa protonica e si potrebbe effettuare una pre-selezione sui pazienti, anche mediante esami strumentali volti ad evidenziare i già citati fattori di rischio.
Sono comunque necessari ulteriori dati per valutare adeguatamente il rischio di perforazioni gastrointestinali associato a bevacizumab; nel frattempo, i medici e gli altri operatori sanitari devono essere consapevoli della necessità di una rapida diagnosi e trattamento di una perforazione gastrointestinale.

Conflitto di interesse: lo studio è stato in parte finanziato dalla Stony Brook University Research Foundation. Un autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: bevacizumab, rischio di perforazione gastrintestinale, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Hapani S. et al. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. Lancet Oncol 2009; 10: 559–68.
Chau I, Cunningham D. Bevacizumab-associated gastrointestinal perforation. Lancet Oncol 2009; 10: 535-36.

- Dispositivi medici in evidenza -

Infezioni del tratto urinario associate all'uso del catetere e modifiche delle regole del Servizio di Assistenza Medicare

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

La più frequente infezione sanitaria negli Stati Uniti è quella del tratto urinario associata all'uso del catetere e si instaura spesso dopo il posizionamento del dispositivo. Ogni giorno di utilizzo del catetere determina un aumento del 5% in batteriuria, spesso asintomatica da non trattare terapeuticamente. Infatti nella pratica clinica il riconoscimento fra batteriuria asintomatica e sintomatica evita la somministrazione inutile di una terapia antimicrobica. Essendo questa complicanza comune, costosa e prevenibile, i Centri per i Servizi di Assistenza Medicare & Medicaid (CMS) hanno deciso che da ottobre 2008 non sono più rimborsate agli ospedali tutte le spese aggiuntive per il suo trattamento.
Questo articolo prospettico vuole aggiornare i clinici, gli epidemiologi, i direttori sanitari ed amministrativi sulla prevenzione, i rischi e le conseguenze di queste variazioni delle regole assicurative sanitarie dei CMS.

Nell'ultimo ventennio numerosi specialisti associati ad istituzioni o società scientifiche (Centers for Disease Control and Prevention, Society for Healthcare Epidemiology of America ed Infectious Disease Society of America) hanno stilato linee guida o manuali basati sulle evidenze per prevenire questo tipo di infezione, nonché eseguito studi clinici sugli effetti dell'applicazione di questi.
Le strategie proposte sono state: a) igiene delle mani; b) inserzione del catetere con tecnica asettica; c) mantenimento del catetere impiegando un sistema di drenaggio chiuso; d) presenza di infrastrutture di sorveglianza, prevenzione, educazione e formazione del personale sanitario coinvolto; e) valutazione di alternative al catetere permanente (sistemi esterni di raccolta delle urine (condom) o cateterismo intermittente); f) uso di promemoria o sistemi di allarme sulla presenza e data limite d'uso del catetere; g) inserzione del catetere permanente in strutture specifiche (pronto soccorso o unità di terapia intensiva, sala operatoria o preoperatoria etc.); h) sorveglianza attiva sul tasso di incidenza delle infezioni; i) permesso al personale infermieristico di intervenire alla rimozione del catetere non più necessario, anche in assenza di ordine medico. L'applicazione di queste pratiche in maniera multimodale previene l'infezione del tratto urinario associata all'uso del catetere nel 25-75% dei casi. In base a questi studi è inoltre emerso che con l'applicazione di rigide regole è possibile ridurre ma non eliminare i casi di infezione ma d'altra parte nella maggior parte degli ospedali non sono messi in atto specifici programmi di prevenzione.

Secondo il CMS l'"acquisto basato sul valore", principio volto a migliorare la qualità delle cure sanitarie riducendone i costi, determina che ogni eventuale complicanza durante il ricovero rispecchia una bassa qualità di cura fornita dall'ospedale e quindi non è rimborsabile. Le conseguenze di questa norma potranno essere diverse ed inaspettate: 1) gli ospedali dovranno mettere in atto misure rigide di prevenzione di specifiche complicanze dal momento che la non rimborsabilità di malattie acquisite in sede ospedaliera determinerà un rischio di spesa per gli ospedali stimato intorno agli 800 milioni $; 2) la messa a punto di strategie di prevenzione potrà portare ad una riduzione dei costi sanitari ma anche un incremento in caso di realizzazione di procedure difensive quali esami diagnostici aggiuntivi al momento del ricovero per documentare assenza di batteriuria o terapia antibiotica preventiva anche in caso di infezione asintomatica con rischio di complicanze da antibiotici (es. infezione da *Clostridium difficile*); 3) rischio delle amministrazioni ospedaliere di spostare i costi non rimborsabili su altre spese o imputarli a pazienti non-Medicare; 4) maggior pericolo di frode da parte degli ospedali che non dichiareranno più la presenza di complicanze acquisite durante il ricovero con conseguente perdita di dati epidemiologici; 5) le strutture sanitarie potranno decidere di rifiutare ricovero e cure a pazienti ad alto rischio di complicanza come la popolazione anziana.

In conclusione la modifica delle regole di rimborsabilità delle cure ospedaliere da parte dei CMS avrà sicuramente un impatto positivo sulla pratica clinica e sulla qualità delle terapie ma sarà fondamentale per gli operatori sanitari adottare non solo procedure di prevenzione ma anche strategie volte ad identificare e monitorare attentamente involontarie conseguenze, dannose per il paziente ma anche per la società.

Conflitto di interesse: un autore dichiara di essere consulente per VHA, Institute for Healthcare Improvement, CR Board.

Parole chiave: catetere, infezioni urinarie, servizio di assistenza Medicare.

Riferimento bibliografico

Saint S et al. Catheter-associated urinary tract infection and the Medicare rule changes. Ann Intern Med 2009; 150: 877-84.

Correlazione tra la gravità della compromissione renale e gli outcome a 2 anni dall'impianto di sirolumus-eluting stent

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Dopo la sola angioplastica con il palloncino o l'impianto di stent metallici, la presenza di nefropatie croniche o di insufficienza renale si associa ad un aumento del rischio sia di restenosi sia di eventi avversi cardiaci maggiori (major adverse cardiac events: MACE). Rispetto a quello di stent metallici, l'uso dei sirulimus-eluting stent (SES) diminuisce sia le restenosi sia la frequenza di successive rivascolarizzazioni del vaso bersaglio, anche nei pazienti con indicazioni off-label. Tuttavia, studi recenti non hanno riportato un consistente effetto dei SES rispetto a quelli metallici sugli outcome clinici in pazienti con nefropatie croniche e/o in emodialisi.
Lo scopo dello studio monocentrico retrospettivo, condotto in Giappone, è stato valutare la relazione tra gravità della disfunzione renale e angiografica e gli outcome clinici a 2 anni dall'impianto, considerando un ampio spettro del livello della funzione renale comprendente anche i pazienti in emodialisi.

Da giugno 2004 ad ottobre 2006 sono stati identificati 593 pazienti e 675 lesioni trattate con SES. I pazienti sono stati classificati in tre gruppi: senza nefropatie croniche (337 pazienti, 375 lesioni); con nefropatie croniche (222 pazienti, 263 lesioni); in emodialisi (34 pazienti; 37 lesioni).
Sono stati definiti con nefropatia croniche i pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml min^{-1} 1,73 m^{-2} per almeno 3 mesi; in emodialisi, quelli sottoposti ad emodialisi da almeno un anno dall'intervento coronario percutaneo.
Prima dell'intervento è stata prescritta aspirina (81-162 mg) e, in assenza di controindicazioni, eparina (10000 IU). Successivamente, a tutti i pazienti è stato chiesto di continuare l'assunzione di aspirina (81-162 mg/die) per il resto della vita, se in assenza di controindicazioni. Per almeno tre mesi dopo l'impianto degli stent sono stati prescritti anche ticlopidina (200 mg/die) o clipidogrel (75 mg/die). Il follow-up agiografico è stato effettuato ai mesi 6 e 9, o anticipatamente in caso di ricorrenza dei sintomi. Tutti gli eventi avversi a 2 anni sono stati confermati revisionando le cartelle cliniche, e contattando i pazienti, i parenti o il medico curante. Le restenosi in-stent sono state definite in presenza di una stenosi >50% del diametro entro il segmento nel quale era stato posizionato lo stent; quelle in-segment in presenza di una stenosi >50% del diametro entro il segmento nel quale era stato posizionato lo stent e nei 5 mm prossimali e distali. L'infarto del miocardio è stato definito in presenza di una nuova onda Q >0,04 s o da un aumento del livello sierico della creatina chinasi superiore a due volte il valore normale superiore con aumentata frazione MB e livello della troponina I associato a dolore toracico. La rivascolarizzazione della lesione bersaglio è stata definita in presenza di un trattamento per la ricorrenza di angina o dei segni di ischemia e, dagli angiogrammi del follow-up, di una stenosi >50% del diametro della lesione bersaglio. I MACE sono stati definiti come la morte (da tutte le cause), l'infarto del miocardio, e la rivascolarizzazione della lesione bersaglio durante la degenza in ospedale o il follow-up.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono risultate omogenee tra i gruppi (età media 66 anni, 76-81% maschi). Rispetto a quelli nei gruppi senza o con nefropatia cronica, i pazienti in emodialisi sono risultati più frequentemente diabetici, ipertesi e con storia di interventi chirurgici per bypass. Inoltre, nel gruppo in emodialisi la frequenza d'uso dell'insulina è stata significativamente maggiore rispetto agli altri due gruppi, mentre quella degli ACE inibitori e dei sartani significativamente inferiore. I pazienti nel gruppo in emodialisi hanno avuto più calcificazioni e lesioni di tipo B2/C rispetto a quelli degli altri due gruppi.

Al follw-up angiografico (201±73 giorni) l'in-segment late loss è risultato marcatamente maggiore nel gruppo in emodialisi rispetto sia ai gruppi senza e con nefropatia cronica (rispettivamente, 0,68 ± 1,06 mm vs 0,11 ± 0,45 mm e 0,15 ± 0,50 mm; p<0,001). La frequenza di restenosi in-stent è stata significativamente maggiore (p<0,001) nel gruppo in emodialisi (30,0%) rispetto al gruppo

senza (5,1%) e quello con nefropatia cronica (5,5%). Le differenza sono risultate ulteriormente significative quando sono stati confrontati gli outcome relativi alla zona in-segment (rispettivamente, 40,0% vs 10,4% a 11,5%; p<0.001).

Sia la mortalità sia la frequenza di rivascolarizzazione della lesione bersaglio sono risultate significativamente più elevate nel gruppo in emodialisi (rispettivamente, 11,8% e 23,5%) rispetto al gruppo senza nefropatia cronica (rispettivamente, 0,6% e 9,2%; p<0,001) e a quello con nefropatia cronica (rispettivamente, 2,3% e 8,1%; p<0,016). Inoltre, l'analisi multivariata ha mostrato che l'emodialisi è associata ad un significativo aumento del rischio di MACE (HR 4,70, CI 95% 2,40-9,20; P<0,001).

I risultati principali di questo studio sono: 1) gli outcome angiografici e clinici in pazienti con funzione renale normale o in quelli con nefropatia cronica che non richiedono l'emodialisi sono favorevoli in misura simile, anche quando i risultati sono confrontati rispetto a vari gradi di funzione renale; 2) rispetto a quelli non in emodialisi, i pazienti sottoposti ad emodialisi hanno un late loss marcatamente aumentato che si traduce in una frequenza più elevata di restenosi e conseguenti rivascolarizzazioni della lesione bersaglio; 3) la mortalità e la frequenza di MACE a 2 anni dall'impianto dei SES sono risultate significativamente aumentate nei pazienti in emodialisi rispetto a quelli non in emodialisi.

Tra i limiti dello studio va evidenziato che: 1) si tratta di uno studio retrospettivo monocentrico su una corte ristretta di pazienti, specialmente quelli con grave compromissione della funzione renale; 2) sebbene l'analisi angiografica quantitativa sia stata effettuata da due esaminatori esperti e all'oscuro delle informazioni cliniche, non è stata realizzata da un laboratorio indipendente; 3) i dati ottenuti si possono applicare solo ai SES e non possono essere estesi ad altri stent medicati.

Conflitto d'interesse: non riportato**.**

Parole chiave: sirolimus-eluting stent, restenosi, studio retrospettivo.

Riferimento bibliografico

Ota et al. Relationship between severity of renal impairment and 2-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation. Am Heart J 2009; 158: 92-98.

Stent medicati con everolimus utilizzati nel mondo reale: il registro X-SEARCH (Xience V Stent Evaluated At Rotterdam Cardiac Hospital)

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Rispetto agli stent metallici (bare-metal stent, BMS), gli stent medicati con sirolimus (SES) e con paclitaxel (PES) hanno dimostrato di ridurre in misura statisticamente significativa l'incidenza di restenosi angiografica e di ischemia ricorrente che necessita di ripetute rivascolarizzazioni. Tuttavia, dopo impianto di SES o di PES, la trombosi dello stent e la disfunzione endoteliale rimangono un problema.

Per aumentare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia degli stent medicati (drug-eluting stent, DES), da marzo 2007 è disponibile nel mercato europeo lo stent medicato con everolimus (EES), di cui è stata dimostrata la non inferiorità angiografica e clinica rispetto a PES (*Serruys PW et al. EuroIntervention 2006; 2: 286 –94. Stone GW et al. JAMA 2008; 299: 1903–13*).

Tuttavia, finora, i trial clinici hanno incluso soltanto pazienti selezionati con lesioni relativamente non complesse, escludendo i soggetti ad alto rischio come quelli con infarto miocardico acuto o con stenosi dell'arteria coronaria principale sinistra o lesioni calcificate.

Allo scopo di valutare gli outcome a 6 mesi associati all'uso di EES e confrontarne l'efficacia con BMS, SES e PES, è stato esaminato il registro X-SEARCH (Xience Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital).
L'obiettivo principale di questo registro prospettico è quello di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'impianto di EES in pazienti non selezionati nella pratica giornaliera. EES rappresentava il dispositivo di scelta per ogni intervento percutaneo coronarico, senza restrizioni di tipo anatomico o clinico.

Tra l'1 marzo 2007 e il 31 ottobre 2007, un totale di 649 pazienti si è presentato con lesioni di nuova insorgenza trattate esclusivamente con impianto di EES. I pazienti sono stati inclusi nello studio, dopo l'esclusione di 48 pazienti trattati con EES e altri tipi di stent, 20 pazienti non sottoposti ad impianto di stent, 17 trattati con stent metallici o altri tipi di stent e 44 che hanno ricevuto l'impianto di EES per restenosi all'interno dello stent.
Il gruppo sottoposto ad impianto di EES è stato confrontato con una coorte storica derivata dai registri RESEARCH e T-SEARCH che comprendevano il braccio pre-SES del registro RESEARCH (gruppo BMS; n=450), il braccio attivo del registro RESEARCH (gruppo SES; n=508) e il gruppo PES del registro T-SEARCH (gruppo PES; n=576).

Tutti i pazienti sono stati pretrattati con 300 mg di clopidogrel. Nei pazienti con BMS è stato raccomandato almeno 1 mese di trattamento con clopidogrel (75 mg/die), mentre in quelli con SES ≥3 mesi, con PES >6 mesi e con EES 12 mesi. Inoltre, a tutti i pazienti è stata raccomandata una terapia con aspirina per tutta la vita.
L'ipercolesterolemia è stata definita come livello di colesterolo totale a digiuno >5 mmol/l (193 mg/dl) oppure come utilizzo di una terapia ipolipemizzante. L'ipertensione era definita come pressione arteriosa >140/90 mm Hg oppure come utilizzo di antipertensivi. Il successo angiografico era definito come una restenosi residua ≤30% in presenza di TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) di grado 3.

L'outcome primario includeva gli eventi avversi clinici maggiori (MACE), definiti come la mortalità da tutte le cause, infarto miocardico non fatale o la rivascolarizzazione del vaso target. Gli outcome secondari comprendevano la mortalità da tutte le cause, l'infarto del miocardio (IM), la rivascolarizzazione del vaso target (TVR), la rivascolarizzazione della lesione target (TLR), la trombosi dello stent e l'end point composito di mortalità da tutte le cause o l'infarto miocardico non fatale. L'IM includeva il reinfarto (definito come la recidiva di sintomi associati ad innalzamento del tratto ST o a blocco di branca sinistra di nuova insorgenza e ad aumento degli enzimi cardiaci dopo valori stabili o in diminuzione) oppure IM spontaneo (diagnosticato con un aumento della creatina chinasi frazione MB pari a 3 volte il limite superiore della norma associato a sintomi e ad innalzamento del tratto ST o a blocco di branca sinistra di nuova insorgenza). La TVR è stata definita come la ripetuta rivascolarizzazione di una lesione nello stesso vaso trattato nella procedura, mentre la TLR come un ripetuto intervento nello stent o entro 5 mm prossimali o distali rispetto allo stent. La trombosi dello stent era definita come la trombosi definita angiograficamente con TIMI di grado 0 o 1 oppure la presenza di trombi che limitano il flusso, accompagnata da sintomi acuti, a prescindere dal fatto se sia stato effettuato un reintervento. Il tempo di insorgenza della trombosi dello stent è stato classificato come precoce (entro 30 giorni dall'impianto), tardivo (tra 30 giorni ed 1 anno) o molto tardivo (>1 anno).
Per quanto riguarda il follow-up, i dati di sopravvivenza sono stati ottenuti per tutti i pazienti tramite i registri municipali ad 1 e a 6 mesi dalla procedura.

Nel periodo in studio, i pazienti avevano una maggiore probabilità di soffrire di ipertensione e di presentare un infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) o shock cardiogeno. Nei gruppi con stent medicati erano più frequenti le patologie a livello delle biforcazioni e dell'arteria

coronaria principale sinistra e l'impiego di stent più lunghi. Un numero minore di pazienti sottoposti a stent medicato con everolimus aveva subito in precedenza un intervento di bypass.

Outcome clinici a 6 mesi
Il follow-up clinico a 6 mesi è stato completato nel 99% dei pazienti. Rispetto ai pazienti con SES, nel gruppo sottoposto ad EES, la mortalità da tutte le cause era statisticamente superiore: 5,9% nel gruppo con EES versus 3,6%, 3,5% e 2,8%, rispettivamente, nei gruppi con BMS, PES e SES. Nei 4 gruppi, l'incidenza cumulativa della mortalità da tutte le cause o di IM era simile. Rispetto ai pazienti sottoposti a BMS, nel gruppo sottoposto ad EES, è stata osservata un'incidenza statisticamente inferiore di TVR (3,1% vs 5,8%, p=0,04).
L'end point composito di MACE è stato osservato nel 9,2% dei pazienti con EES, con tassi di incidenza sovrapponibili negli altri 3 gruppi. L'incidenza totale di trombosi dello stent era simile nelle coorti (BMS 2%; SES 0,6%; PES 1,4%; EES 0,6%).

Analisi multivariate
Lo shock cardiogeno (HR aggiustato 8,1; CI 95%: 4,3-15,5), il diabete di tipo 1 (3,3; 1,5-7,2), la presenza di STEMI (2,6; 1,4-5) e la malattia multivasale (2; 1,2-3,4) sono stati identificati come fattori predittivi indipendenti di mortalità a 6 mesi; al contrario, la classificazione della lesione di tipo A risultava protettiva (0,20; 0,1-0,8).
Rispetto ai pazienti sottoposti ad EES, nel gruppo con BMS, il rischio di TVR, MACE e dell'end point composito di IM o della mortalità da tutte le cause era statisticamente superiore (rispettivamente 2,02; 2,15; 1,92). Rispetto ad EES, il gruppo sottoposto a PES era associato ad un rischio superiore di MACE (1,57; 1,02-2,44). Il rischio associato a SES risultava simile a quello da EES.
Dopo aggiustamento, la mortalità da tutte le cause era simile tra i tipi di stent, con una tendenza verso una migliore sopravvivenza nel gruppo con EES rispetto a BMS (1,5% vs 3,1%; p=0,059). Rispetto ai pazienti con BMS, nel gruppo sottoposto ad EES, l'incidenza di TVR risultava statisticamente inferiore (2,8% vs 5,8%, p=0,02), mentre era sovrapponibile ad altri tipi di DES (SES 2%; PES 4,6%). Nel gruppo sottoposto ad EES, l'end point composito di MACE era statisticamente inferiore rispetto a BMS e a PES (5,5% vs rispettivamente 11% e 8,6%; p=0,003 e 0,04), ma simile a SES (6,1%; p=0,6).

Rispetto ai pazienti sottoposti in precedenza a BMS, SES e PES, nel registro X-SEARCH esaminato in questo studio, i pazienti erano più anziani e con maggiore frequenza presentavano STEMI e lesioni più complicate.
Nei pazienti a basso rischio, la sicurezza e l'efficacia di EES erano già state dimostrate. In questo studio, tenendo conto del profilo ad alto rischio dei pazienti, l'aggiustamento per le variabili ha evidenziato che il gruppo con EES era associato ad un minore rischio di sviluppare TVR e MACE rispetto a BMS, ad una minore incidenza di MACE rispetto a PES e ad outcome clinici simili a SES.

Rispetto a BMS, i DES di prima generazione erano associati ad una maggiore incidenza di trombosi tardiva dello stent e ad eventi correlati a trombosi. Ciò era dovuto in parte all'azione antiproliferativa dei farmaci che ritardano la crescita e in parte alle caratteristiche chimiche del rivestimento del polimero. Gli stent medicati con everolimus, oltre a rilasciare un farmaco nuovo, utilizzano un polimero differente. Studi pre-clinici hanno dimostrato una più rapida endotelizzazione con EES rispetto a SES o a PES. Inoltre, è stato suggerito che l'interruzione della terapia con la tienopiridina dopo 6 mesi potrebbe essere associata ad una minore incidenza di trombosi dello stent con EES rispetto a PES, anche se non in misura statisticamente significativa.
Nello studio, l'incidenza di trombosi totale dello stent a 6 mesi era simile nei 4 gruppi, sebbene non fosse riportata l'incidenza di trombosi tardiva dello stent con EES fino a 6 mesi.

Lo studio presenta alcuni limiti. Intanto, si tratta di uno studio osservazionale, non randomizzato, monocentrico. Inoltre, avendo utilizzato i dati di registri precedenti come controlli storici, le caratteristiche basali dei pazienti all'interno delle coorti erano diverse e, nonostante l'aggiustamento, i risultati possono essere stati influenzati dalla selezione delle variabili e dalla qualità dei dati.
Tuttavia, non erano presenti bias nella selezione dello stent, in quanto in ogni periodo dei registri considerati era disponibile 1 solo stent. Infine, il potere statistico dello studio era inadeguato a rilevare differenze statisticamente significative negli esiti avversi associati ad una bassa incidenza dell'evento (es. trombosi tardiva dello stent).

Nello studio, il confronto tra utilizzo di EES rispetto a SES, PES e BMS suggerisce che, in una popolazione non selezionata, inclusi i pazienti ad alto rischio, la sicurezza d'uso di EES può essere sovrapponibile a quella degli altri tipi di stent, mentre la sua efficacia risulta superiore a quella di BMS e PES.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: stent medicati, everolimus, studio osservazionale.

Riferimento bibliografico

Onuma Y et al. The everolimus-eluting stent in real-world patients: 6-month follow-up of the X-SEARCH (Xience V Stent Evaluated at Rotterdam Cardiac Hospital) registry. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 269-76.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009.
È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.
Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311
sif.farmacologia@segr.it; **sif.informazione@segr.it**; **sifcese@comm2000.it**.

CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **sif@unito.it**

DISCLAMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (**sif@unito.it**), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su **http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php** , sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.
Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo **sif.farmacologia@segr.it** con oggetto: CANCELLA.