IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Confronto tra alteplase endovena e approccio combinato endovenoso-endovascolare in pazienti con stroke e occlusione arteriosa confermata (studio REcanalisation using Combined intravenous Alteplase and Neurointerventional ALgorithm for acute Ischemic StrokE: RECANALISE): uno studio

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/130462 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)

27 April 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 42 del 01.09.2009

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

- **Confronto tra alteplase endovena e approccio combinato endovenoso-endovascolare in pazienti con *stroke* e occlusione arteriosa confermata (studio *REcanalisation using Combined intravenous Alteplase and Neurointerventional ALgorithm for acute Ischemic StrokE*: RECANALISE): uno studio prospettico di coorte**
- **Effetti cognitivi degli antipsicotici nel primo episodio di schizofrenia e nel disordine schizofreniforme: un *trial* clinico randomizzato in aperto (*European First Episode Schizophrenia Trial* - EUFEST)**
- **Pazienti schizofrenici e mortalità: undici anni di *follow-up* da uno studio di coorte (FIN11 study)**
- **Diacetilmorfina *vs* metadone per il trattamento della dipendenza da oppioidi: *The North American Opiate Meidication Initiative* (NAOMI)**
- **Sostituzione di isoniazide con moxifloxacina durante la fase intensiva di trattamento della tubercolosi polmonare**
- **Esiti della terapia con tiotropio in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva**
- **Prescrizione di farmaci in gravidanza: uno studio con EFEMERIS (*Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques*), la nuova banca dati francese**
- **Le reazioni avverse da farmaci in età pediatrica: una revisione di studi prospettici e di segnalazioni di sicurezza**

- Dispositivi medici in evidenza –

- **Trombosi dello stent dopo impianto di stent medicati: incidenza, tempo di insorgenza e correlazione con l'interruzione della terapia con clopidogrel in un periodo di 4 anni**
- **Somministrazione ambulatoriale di ifosfamide + mesna con una infusione della durata di 5 giorni: uno studio pilota in pazienti con sarcoma**
- **Congiuntivocalasi e lenti a contatto**

Confronto tra alteplase endovena e approccio combinato endovenoso-endovascolare in pazienti con *stroke* e occlusione arteriosa confermata (studio *REcanalisation using Combined intravenous Alteplase and Neurointerventional ALgorithm for acute Ischemic StrokE*: RECANALISE): uno studio prospettico di coorte

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Per lo *stroke* ischemico acuto è raccomandata la somministrazione dell'alteplase ev entro 3 h dalla comparsa dei sintomi. La sua efficacia è tuttavia limitata da parametri quali la rapidità della ricanalizzazione e il sito dell'occlusione arteriosa. Elevati livelli di ricanalizzazione sono stati riportati in pazienti con occlusione dell'arteria cerebrale media sottoposti a trombolisi intrarteriosa. Questo approccio consente, inoltre, sia di monitorare la ricanalizzazione arteriosa, sia, potenzialmente, di manipolare meccanicamente il trombo. Esso è però limitato dal ritardo associato alla cateterizzazione, inconveniente che potrebbe essere superato combinando due vie di somministrazione dell'alteplase ev e intrarteriosa. Lo scopo di RECANALISE, studio osservazionale monocentrico, è stato valutare l'approccio combinato ev-endovascolare (con o senza procedura chirurgica aggiuntiva) in pazienti con *stroke* ischemico acuto e occlusione arteriosa documentata.

I partecipanti sono stati trattati tra febbraio 2002 e ottobre 2008 al *Bichat University Hospital* (Parigi). Prima di aprile 2007 (fase 1) sono stati trattati con alteplase ev (0,9 mg/kg), in accordo con le *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) *guidelines*. Eccezioni aggiuntive sono state: la presenza di segni d'infarto precoce in più di un terzo del territorio dell'arteria cerebrale media rilevato dalla TAC; punteggio ≤22 secondo la *National Institute of Health stroke scale* (NIHSS) o entrambi. Dopo aprile 2007 (fase 2), i pazienti, che si sono presentati entro 3 h dalla comparsa dei sintomi e con una occlusione arteriosa confermata tramite NMR o con la TAC, sono stati trattati con l'approccio combinato: somministrazione di alteplase ev (0,6 mg/kg); in caso di persistenza dell'occlusione, somministrazione intrarteriosa dell'alteplase (0,3 mg/kg); in caso di ulteriore mancanza di ricanalizzazione, trombectomia chirurgica. La ricanalizzazione dell'arteria occlusa è stata valutata 24 h dopo il trattamento con la NMR, l'angio-TAC o il Doppler transcraniale. Durante la procedura è stato registrato il tempo alla ricanalizzazione. La ricanalizzazione è stata misurata con il punteggio *Thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI). Il miglioramento neurologico precoce è stato definito da un punteggio NIHSS di 0-1, o una diminuzione di ≥4 punti 24 h dopo il trattamento. L'*outcome* funzionale è stato valutato a 3 mesi con la *modified Rankin Scale* (mRS); in base ai punteggi rilevati l'*outcome* è stato considerato favorevole (punteggio mRS 0-2) o non favorevole (punteggio mRS 3-6). L'emorragia intracerebrale sintomatica è stata definita come un'emorragia, osservata nelle immagini TAC o in quelle NMR effettuate durante il *follow-up*, associata ad un aumento del punteggio NIHSS di ≥4 punti in accordo ai criteri *European Cooperative Acute Stroke Study* 2 (ECASS2).

Durante la fase 1, 107 pazienti con occlusione arteriosa completa sono stati trattati con alteplase ev (gruppo di controllo). Durante la fase 2, 64 pazienti sono stati considerati eligibili e 53 sono stati inclusi nello studio (11 pazienti non sono stati trattati per l'assenza del medico specializzato). In 3 di questi si è verificata la ricanalizzazione completa prima della somministrazione intrarteriosa dell'alteplase; 20 sono stati sottoposti a trombectomia chirurgica.

L'età dei partecipanti è stata compresa tra 28 e 89 anni, il 59% maschi. Non sono state rilevate differenze cliniche significative all'arruolamento tra i gruppi, fatta eccezione per un tempo più breve dalla comparsa dei sintomi al trattamento nei pazienti nel gruppo ev-endovascolare rispetto a quello di controllo (132 min *vs* 163 min; p<0,0001).

Le percentuali di ricanalizzazione sono risultate significativamente più alte nel gruppo ev-endovascolare rispetto a quello di controllo (87% *vs* 52%; p<0,0001). Differenze significative sono state riscontrate anche quando sono state considerate per il gruppo ev-endovascolare solo le

ricanalizzazioni complete (70% *vs* 52%; p<0,02) e quando i dati sono stati aggiustati per i fattori di confondimento prespecificati e per la differenza tra i gruppi nel tempo tra la comparsa dei sintomi e il trattamento (RR aggiustato gruppo ev-endovascolare *vs* gruppo di controllo 1,49; CI 95% 1,21-1,84; p=0,0002). In entrambi i gruppi le percentuali di ricanalizzazione sono risultate più basse per l'occlusione della carotide, rispetto a quella isolata dell'arteria cerebrale media o a quelle nella circolazione posteriore.

Le percentuali per il miglioramento neurologico precoce sono risultate maggiori nel gruppo ev-endovascolare rispetto a quello di controllo (60% *vs* 39%; p=0,012). L'analisi multivariata ha permesso di calcolare un valore di RR aggiustato di 1,36 (CI 95% 0,97-1,91; p=0,07). A 90 giorni non è stata rilevata alcuna differenza tra i gruppi nella percentuale per l'*outcome* favorevole (57% *vs* 44%, rispettivamente per il gruppo ev-endovascolare e quello di controllo; p=0,13). La mortalità a 90 giorni non è risultata significativamente diversa tra i gruppi e la percentuale complessiva è stata del 17%. Nel 34% dei pazienti si sono verificate emorragie intracraniche, ma senza differenze significative tra i due gruppi. L'emorragia intracranica sintomatica si è verificata nel 9% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento ev-endovascolare e nel 11% di quelli nel gruppo di controllo (p=0,73). Due pazienti hanno manifestato complicazioni correlate alla somministrazione dell'alteplase ev; un paziente ha avuto un'emorragia subaracnoidea conseguente alla perforazione di un vaso e uno ha avuto un ematoma locale da iniezione.

I limiti dello studio sono: 1) il ridotto numero dei pazienti che ne limita la potenza statistica; 2) la mancanza di randomizzazione e di cecità che può aver dato origine a *bias* di selezione e a *bias* di valutazione; 3) il non aver effettuato un'angiografia con catetere nel gruppo di controllo che ha impedito di confrontare la velocità di ricanalizzazione associata ai due approcci. Inoltre, poiché la maggior parte delle arterie occluse sono state nella circolazione anteriore, e solo raramente in quella posteriore, le osservazioni dello studio si limitano ai pazienti con occlusione dell'arteria cerebrale media o dell'arteria carotide interna.

L'approccio combinato ev-endovascolare è potenzialmente benefico per i pazienti con *stroke* ischemico e con occlusione arteriosa confermata che si presentano entro 3 h dalla comparsa dei sintomi. I dati preliminari di efficacia e sicurezza richiedono ulteriore conferma in studi randomizzati e controllati.

Nell'editoriale di accompagnamento, Bijoy K. Menon e Andrew M. Dechuk sottolineano ulteriormente che lo studio RECANALISE fornisce delle evidenze incoraggianti a favore dell'approccio combinato ev-endovascolare. Tuttavia, essi evidenziano che altri studi hanno riportato potenziali pericoli associati al trattamento maggiormente invasivo. Ad esempio nello studio *Interventional Management of Stroke* (IMS) I e II sono state riportate complicazioni come l'embolizzazione dell'arteria cerebrale anteriore nel 15% dei pazienti con occlusione della parte terminale della carotide interna trattati con l'approccio endovascolare (*King et al., Am. J. Neuro. Radiol. 2007;28:1890-1894*). Gli editorialisti concludono che l'approccio endovascolare si sta sviluppando rapidamente e che sono disponibili nuovi dispositivi medici che potrebbero potenzialmente produrre una alta frequenza di ricanalizzazioni precoci e quindi influenzare favorevolmente gli *outcome*.

Conflitto d'interesse: nessuno riportato.

Parole chiave: alteplase, stroke ischemico acuto, studio prospettico di coorte.

Riferimenti bibliografici

Mazighi M. et al., Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2009; 8: 802-9.
Menon B.K. e Demchuk A.M. Is acute stroke treatment heading towards a more endovascular approach? Lancet Neurol 2009; 8: 778-9.

Effetti cognitivi degli antipsicotici nel primo episodio di schizofrenia e nel disordine schizofreniforme: un *trial* clinico randomizzato in aperto (*European First Episode Schizophrenia Trial* - EUFEST)

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

Il deterioramento cognitivo è spesso uno dei sintomi d'esordio della psicosi e persiste per tutta la vita del paziente indipendentemente dalla remissione della malattia, per questo motivo è un *target* terapeutico molto importante.
Gli studi sugli effetti cognitivi degli antipsicotici si sono intensificati dopo l'introduzione in commercio dei neurolettici di seconda generazione; tra questi forse il più importante è stato lo studio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness)* che ha riportato un miglioramento della funzione cognitiva dopo due mesi di terapia con olanzapina, perfenazina, quetiapina o risperidone, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi (*Lieberman et al., NEJM 2005, 353: 1209-23; Keefe et al., Arch Gen Psychiatry 2007, 64: 633-647*).
Il presente studio, multicentrico (50 centri di 13 stati Europei, tra cui l'Italia, ed Israele), randomizzato, in aperto,ha come obiettivo il confronto delle abilità cognitive di pazienti al primo episodio di schizofrenia assegnati casualmente ed in aperto ad uno dei due bracci di terapia: aloperidolo oppure uno dei quattro antipsicotici atipici (amisulpiride, olanzapina, quetiapina o ziprasidone). Per aumentare l'accettabilità e la generalizzabilità dei risultati dello studio sono stati inclusi anche pazienti che solitamente vengono esclusi dagli studi di efficacia (abuso di sostanze o pazienti che non potrebbero essere inclusi in studi in doppio cieco per motivi di sicurezza o per altre ragioni).
I partecipanti (N=498) erano pazienti di età compresa tra i 18 ed i 40 anni che soddisfavano i criteri del DSM IV per la diagnosi di schizofrenia o disordine schizofreniforme, diagnosi confermata con la *Mini-International Neuropsychiatric Interview-Plus*. Criteri di inclusione erano: recente insorgenza di psicosi (<2 anni tra l'insorgenza dei sintomi positivi e l'inclusione dello studio), meno di 2 settimane di esposizione a farmaci antipsicotici nell'anno precedente, meno di 6 settimane di tempo di esposizione a farmaci antipsicotici nella vita.
I pazienti sono stati casualmente assegnati per mezzo di un sistema computerizzato centralizzato ad un trattamento in aperto con aloperidolo (1-4 mg/die, N=103), amisulpiride (200-800 mg/die, N=104), olanzapina (5-20 mg/die, N=105), quetiapina (200-750 mg/die, N=104), ziprasidone (40-160 mg/die, N=82). Era concesso l'utilizzo di benzodiazepine, stabilizzanti dell'umore, antidepressivi e anticolinergici sia prima che durante il *trial*, mentre non era permessa una terapia concomitante con altro antipsicotico. Per valutare l'eventuale miglioramento della performance cognitiva ai pazienti sono stati somministrati 5 test all'inizio dello studio e dopo 6 mesi di terapia: *Rey Auditory Verbal Learning Test*, *Trail Making Test*, *Part A and Part B*, *Purdue Pegboard Test* e *Digit Symbol Coding.*
Di 40 dei 498 pazienti sono stati persi i dati dell'inizio studio e 172 hanno completato solo ≤2 test cognitivi e sono di conseguenza stati esclusi dallo studio.
Dei 286 pazienti inclusi il 29% non aveva mai assunto antipsicotici, il 24,5% aveva assunto un antipsicotico di prima generazione ed il 46,5% un antipsicotico di seconda generazione. Prima della randomizzazione al farmaco in studio l'11,2% dei pazienti aveva ricevuto un farmaco anticolinergico per il trattamento dei disturbi extrapiramidali dovuti alla terapia antipsicotica. Durante i primi 6 mesi del *trial* l'anticolinergico è stato inserito in terapia al 18,5% dei pazienti.

Dopo 6 mesi di *follow-up* i dosaggi giornalieri medi di antipsicotico assunti erano i seguenti: 2,5 mg di aloperidolo, 455 mg di amisulpiride, 12 mg di olanzapina, 458 mg di di quetiapina e 98 mg di ziprasidone.
Dopo un'accurata indagine statistica dei dati raccolti è risultato che non vi erano differenze statisticamente significative nel miglioramento della valutazione cognitiva tra i 5 gruppi di terapia, è stato notato un significativo miglioramento nel tempo delle abilità cognitive ($p<0,001$) ma senza differenze tra i diversi bracci di trattamento ($p=0,42$).

I risultati di questo studio hanno evidenziato un minimo vantaggio con l'utilizzo di antipsicotici atipici rispetto agli antipsicotici di prima generazione in termini di miglioramento delle *performance* cognitive, a differenza di quanto era emerso in altri studi e meta-analisi precedenti; una spiegazione plausibile di questo la si può trovare nell'utilizzo di dosi di aloperidolo relativamente basse rispetto a quelle utilizzate in altri lavori. Di conseguenza si può ipotizzare che se elevati dosaggi di aloperidolo influiscono negativamente sulle abilità cognitive del paziente, un basso dosaggio non ha differenze significative rispetto ai neurolettici più nuovi.
Limiti di questo studio sono l'aver utilizzato scale di valutazione più facilmente comprensibili (NOTA: proposta di modifica, sulla base dell'originale "a more comprehensive cognitive battery…": "la scelta di scale di valutazione limitate"), l'essere uno studio in aperto che può aver introdotto un *bias* di "*expectation*", infine il fatto che gli antipsicotici utilizzati dai pazienti prima del *trial* possono aver influenzato l'aspetto cognitivo.

Il trattamento con antipsicotici è associato ad un moderato miglioramento nelle risposte ai *test* cognitivi dei pazienti al primo episodio di schizofrenia o con disturbo schizofreniforme. L'entità di questo miglioramento non è statisticamente differente tra aloperidolo o antipsicotici di seconda generazione.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno ricevuto sovvenzioni da diverse case farmaceutiche.

Parole chiave: aloperidolo, antipsicotici atipici, schizofrenia.

Riferimenti bibliografici

Davidson M. et al., Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). Am J Psychiatry 2009; 166: 631-4.

Pazienti schizofrenici e mortalità: undici anni di *follow-up* da uno studio di coorte (FIN11 study)

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

I farmaci antipsicotici, largamente usati nel trattamento dei pazienti schizofrenici, sono ancora oggetto di discussione in merito alla loro potenzialità di aumentare o ridurre la mortalità.
La presenza di una mortalità eccessiva nei soggetti schizofrenici è stata ampiamente discussa sin dalla pubblicazione del report della *National Association of State Mental Health Program Directors*, secondo cui i pazienti affetti da gravi patologie mentali muoiono in media 25 anni prima rispetto alla popolazione generale e, sebbene i suicidi e le cause non naturali siano responsabili di circa il 40% dell'eccesso di mortalità, il restante 60% delle morti premature è dovuto a cause naturali, come malattie cardiovascolari e polmonari. Negli schizofrenici la mortalità cardiovascolare è aumentata dal 1976 al 1995 (l'incremento maggiore è stato riscontrato tra il 1991 ed il 1995). L'introduzione degli antipsicotici di seconda generazione negli anni '90 ha fatto ipotizzare un loro coinvolgimento nella mortalità dei pazienti, soprattutto con un aumento del rischio di morti per

cause cardiovascolari, tuttavia non ci sono dati a lungo termine che possano aiutare a meglio caratterizzare il profilo rischio/beneficio di questi farmaci.

Per stabilire il contributo a lungo termine degli antipsicotici di seconda generazione sulla mortalità dei pazienti schizofrenici, è stato condotto in Finlandia uno studio di coorte che ha coinvolto tutti i pazienti con diagnosi di schizofrenia nel periodo gennaio 1973-dicembre 2004.

Le informazioni sulla mortalità e sulle cause di decesso sono state ottenute dallo *Statistics Finland* mentre i dati di prescrizione dalla *Social Insurance Institution of Finland*, che assicura tutti i residenti finlandesi. La durata del trattamento antipsicotico è stata calcolata in base all'acquisto (sul territorio) per DDD. Sono stati identificati i farmaci più utilizzati di prima generazione (perfenazina orale, tioridazina ed aloperidolo orale) e di seconda generazione (clozapina, olanzapina, risperidone orale e quetiapina) ed i pazienti sono stati suddivisi in gruppi in base alla terapia seguita: pazienti in monoterapia (ulteriormente suddivisi secondo il farmaco usato), politerapia (uso di più farmaci, ma solo nell'ambito dell'uso corrente), pazienti che raramente assumevano farmaci e pazienti che non avevano mai assunto un antipsicotico negli 11 anni di follow-up previsti dallo studio. Ogni paziente poteva rientrare in più categorie di monoterapia, in base alla propria storia clinica. Nell'analisi dell'uso cumulativo, sono state inserite tutte le morti, ma nell'analisi dell'uso corrente i periodi di trattamento ospedaliero sono stati considerati solo fino al secondo giorno (perché non sono disponibili i dati sui farmaci assunti durante il ricovero) e quindi i decessi avvenuti dopo il 2° giorno di ricovero non sono stati considerati. I confronti tra specifici antipsicotici sono stati effettuati utilizzando come farmaco di riferimento la perfenazina (come nello studio CATIE, *N Engl J Med 2005; 353: 1209-23*). *L'outcome* primario era la mortalità per tutte le cause durante l'esposizione corrente o cumulativa a qualsiasi antipsicotico verso nessun uso di antipsicotici e l'esposizione corrente o cumulativa ai 6 antipsicotici più usati (tioridazina, aloperidolo orale, clozapina, olanzapina, risperidone orale e quetiapina) *vs* perfenazina nei pazienti ambulatoriali. *L'outcome* secondario era dato da decesso per suicidio e per cardiopatia ischemica.

La popolazione in esame era costituita da 66881 pazienti schizofrenici (di cui 36078 donne; età media all'inizio del *follow-up* 51 anni). La durata media del trattamento ospedaliero è stata < 0,4 anni per i pazienti che non avevano mai usato antipsicotici a livello ambulatoriale (18914) e < 0,3 anni per tutti gli altri pazienti (47967). Negli 11 anni di *follow-up*, sono state prescritte 156456368 DDD di antipsicotici; la percentuale di antipsicotici di seconda generazione (risperidone, olanzapina, clozapina e quetiapina) è aumentata dal 12,6% nel 1996 al 64,0% nel 2006. Aripiprazolo, sertindolo e ziprasidone hanno rappresentato lo 0,3% di tutte le DDD. Le DDD medie di perfenazina, aloperidolo e tioridazina sono state rispettivamente 0,34, 0,66 e 0,54 in 1996 e 0,35, 0,65 e 0,57 nel 2006. A 20 anni, i pazienti schizofrenici avevano un'aspettativa di vita di 32,5 anni nel 1996, rispetto ai 57,5 della popolazione generale, con una differenza di 25 anni. Nel 2006, la differenza era di 22,5 anni (37,4 anni per i pazienti schizofrenici *vs* 59,9 nella popolazione generale). Per i pazienti di 40 anni, l'aspettativa di vita differiva di 18,5 anni (1996) e 17,0 anni (2006). L'aspettativa di vita dei pazienti schizofrenici non si è ridotta durante il periodo dello studio rispetto alla popolazione generale. Il rischio complessivo di decesso era più basso (HR aggiustato 0,68, IC 95% 0,65-0,71, p<0,0001) durante l'uso corrente di qualsiasi antipsicotico rispetto al non uso di questi farmaci. Nell'analisi della mortalità per tutte le cause durante specifiche monoterapie *vs* l'uso di perfenazina, la quetiapina è stata associata al rischio più alto di morte, mentre la clozapina al rischio più basso. L'HR per la mortalità totale è stato di 0,33 (0,25-0,42), quando gli antipsicotici sono stati confrontati con il non uso di farmaci. La clozapina è stata associata ad un rischio sostanzialmente più basso di suicidio rispetto agli altri farmaci, mentre non sono state riscontrate differenze di rilievo nella mortalità per cardiopatia ischemica. Il rischio di decesso era significativamente più basso nei pazienti sottoposti a trattamento antipsicotico a lungo termine (7–11 anni) rispetto a chi non aveva assunto antipsicotici durante il *follow-up* (HR 0,81, 0,77–0,84; p<0,0001). Nei pazienti con almeno una prescrizione, è stata riscontrata una correlazione inversa tra

mortalità e durata dell'uso cumulativo di farmaci antipsicotici (HR per il *trend* per anno di esposizione 0,991; 0,985–0,997). Non sono stati riscontrati segni di aumento del rischio di morte per cardiopatia ischemica dopo 7–11 anni di esposizione cumulativa a trattamenti antipsicotici. L'HR per la mortalità tra 7 ed 11 anni rispetto all'uso di perfenazina è stato di 0,74 (0,45–1,22) per olanzapina, 0,83 (0,65–1,07) per clozapina, 1,10 (0,91–1,34) per tioridazina, 1,11 (0,88–1,41) per aloperidolo, 1,12 (0,82–1,53) per risperidone e 1,54 (1,04–2,29) per quetiapina (a 3–4 anni). Per il rischio complessivo di decesso, le differenze più rilevanti rispetto a perfenazina sono state riscontrate per clozapina (rischio significativamente più basso nei primi 2 intervalli temporali: 0,68 [0,52–0,90] a 1-2 anni e 0,70 [0,51–0,96] a 2-3 anni) e per aloperidolo (1,30 [1,11–1,52] a 0-0,5 anni, 1,33 [1,05–1,70] a 0,5-1 anni e 1,41 [1,08–1,84] a 3-4 anni) e quetiapina (1,26 [1,03–1,55], a 0-0,5 anni e 1,54 [1,04–2,29] a 3-4 anni).

Secondo questo studio l'aspettativa di vita a 20 anni è aumentata di 2,4 anni nella popolazione generale finlandese e di 4,9 anni nei pazienti schizofrenici, mentre l'uso di antipsicotici di seconda generazione è aumentato dal 13% al 64% nel periodo 1996–2006. Il confronto tra specifici antipsicotici e perfenazina, ha mostrato che l'uso corrente di quetiapina, aloperidolo e risperidone si associa ad un aumento della mortalità (41, 37% e 34%), mentre clozapina ad una riduzione (–26%), suggerendo che l'aumentato uso di antipsicotici di seconda generazione rispetto a quelli di prima non ha un effetto negativo sull'aspettativa di vita dei pazienti schizofrenici, con la possibile eccezione di quetiapina e risperidone.

I pazienti che sono deceduti prima del gennaio 1996 non son ostati inseriti e quelli che avevano una lunga storia di malattia e di uso di farmaci di prima generazione e che erano ancora vivi nel 1996, rappresentano una coorte di sopravvissuti. Quindi la mortalità dei pazienti trattati con antipsicotici di prima generazione (*vs* seconda generazione) potrebbe essere sottostimata.
L'uso corrente di più farmaci si è associato ad una moderata mortalità per cardiopatia ischemica, ma non ad una mortalità totale più alta rispetto a quella registrata con la maggior parte dei farmaci assunti in monoterapia. Il prolungamento del QTc non è un potente predittore di rischio di morte durante il trattamento con antipsicotici perché la tioridazina non si associa ad un'alta mortalità complessiva nell'analisi dell'uso corrente. Tuttavia, un accurato monitoraggio dei pazienti che assumono tioridazina potrebbe aver contribuito al conseguimento di una mortalità più bassa. La differenza nella mortalità tra clozapina e gli altri antipsicotici potrebbe riconoscere diverse cause: monitoraggio più accurato durante il trattamento con clozapina, aumentata efficacia della clozapina, minore sicurezza degli altri farmaci o tutti questi fattori insieme. La clopazina, inoltre, è stata associata alla miglior *compliance*, che nel lungo termine potrebbe portare ad uno stile di vita più sano, compensando gli effetti avversi cardiometabolici della clozapina. L'uso a lungo termine si associa ad una mortalità più bassa rispetto all'uso a breve termine, quindi le condizioni di vita e la malattia potrebbero essere fattori più importanti rispetto agli eventi avversi a lungo termine. Sono comunque necessari più di 11 anni di follow-up per registrare l'eventuale aumento della mortalità cardiovascolare da antipsicotici. I risultati di questo studio sollevano la questione se la clozapina (il cui uso è stato ristretto per motivi di sicurezza) dovrebbe essere usata come prima linea di trattamento. Secondo le raccomandazioni nazionali, la clozapina può essere usata solo dopo 2 tentativi infruttuosi con altri antipsicotici, quindi i pazienti raramente passano dalla clozapina ad altre monoterapie.. Gli autori dello studio ritengono che le restrizioni d'uso di clozapina dovrebbero essere riviste.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio si sottolinea come la clozapina, pur essendo l'antipsicotico di seconda generazione più efficace nelle forme di schizofrenia resistenti al trattamento, si associ ad una serie di eventi avversi gravi, tra cui l'incidenza dell'1% di agranulocitosi potenzialmente fatale. Con una riduzione dei suicidi completati ed una mortalità sostanzialmente più bassa, il rapporto rischio beneficio della clozapina sembra più favorevole

rispetto agli altri antipsicotici di seconda generazione. Inoltre, i benefici di un monitoraggio standardizzato sono evidenti. Lo studio di Tiihonen et al. ricorda che gli effetti avversi dei farmaci non sono il solo fattore implicato nell'eccesso di mortalità: i pazienti schizofrenici non sempre beneficiano del sistema sanitario come la popolazione generale e pazienti non adeguatamente seguiti tendono ad avere scarsi risultati in termini di salute.

Conflitto di interesse: lo studio FIN11 è stato finanziato da Ministero della Salute Finlandese.

Parole chiave: antipsicotici di seconda generazione, schizofrenia, studio di coorte.

Riferimenti bibliografici

Tiihonen J. et al., 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 2009; 374: 620-7.
Chwastiak L.A. & Tek C. The unchanging mortality gap for people with schizophrenia. Lancet 2009; 374: 590-2.

Diacetilmorfina *vs* metadone per il trattamento della dipendenza da oppioidi: *The North American Opiate Meidication Initiative* (NAOMI)

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La terapia sostitutiva con metadone si è dimostrata capace di ridurre i rischi maggiori associati alla dipendenza non trattata da oppioidi in quei pazienti che si sottopongono volontariamente al trattamento e che persistono in esso con successo. Tuttavia, il 15-25% delle persone con livelli di dipendenza più elevati non hanno una buona risposta a questo trattamento. Studi europei hanno suggerito che la diacetilmorfina possa essere efficace come trattamento di mantenimento in questi pazienti (*van den Brink W et al., BMJ 2003, 327: 310; Rehm J et al., Lancet 2001, 358; 1417-23; March JC et al., J subst Abuse Treat 2006, 31: 203-11, Haasen C et al., Br J Psychiatry 2007; 191: 55-62*).
Per valutare questa possibilità in Nord America, lo studio NAOMI, di fase 3, randomizzato, controllato, in aperto, ha confrontato diacetilmorfina ev e metadone *per os*.

A causa dell'impossibilità di condurre lo studio negli Stati Uniti, i pazienti, tra il Marzo 2005 e il Luglio 2008, sono stati reclutati nel solo Canada (Montreal, Quebec, Vancouver, British Columbia). Criteri di inclusione erano: dipendenza da oppioidi (almeno 3 dei 7 criteri elencati nel DSM IV, inclusi tolleranza e crisi di astinenza); età ≥ 25 anni; uso di oppioidi da almeno 5 anni; somministrazione giornaliera di oppioidi ev; nessuna variazione della città di residenza per almeno 1 anno; un minimo di 2 precedenti trattamenti per la dipendenza da oppioidi e almeno un tentativo di trattamento di mantenimento con metadone ≥ 60 mg/die per almeno 30 giorni su 40 di terapia. I partecipanti non dovevano aver ricevuto una terapia di mantenimento con metadone negli ultimi 6 mesi, non dovevano avere gravi condizioni mediche o psichiche che costituissero controindicazione alla diacetilmorfina, non dovevano avere pendenze penali che comportassero l'incarcerazione nel periodo dello studio; inoltre, erano escluse le donne in gravidanza.
I 251 pazienti arruolati sono stati randomizzati, stratificati in accordo al centro e al numero precedente di trattamenti con metadone (≤2 *vs* ≥3), in rapporto 45: 45: 10 a ricevere diacetilmorfina ev (n=115), metadone *per os* (n=111) o idromorfone ev (n=25) in cieco per validare, attraverso la ricerca nelle urine, l'uso di eroina riferito dal paziente. La diacetilmorfina è stata usata dal paziente per autosomministrazione nella struttura di riferimento fino a 3 volte/die per un massimo di 1000 mg/die, mentre il metadone, somministrato in accordo alle linee guida, è stato dispensato su base giornaliera. Il trattamento ha avuto una durata di 12 mesi, cui è seguito, nei pazienti che continuavano ad assumere i farmaci per via iniettiva, un periodo di 3 mesi in cui il dosaggio è stato progressivamente ridotto per poi trasferire gli stessi pazienti al mantenimento metadonico. Le

valutazioni sono state effettuate al basale e a 3, 6, 9, 12 mesi. L'*outcome* primario è stato il mantenimento a 12 mesi nel programma di trattamento, definito come l'assunzione dei farmaci in studio per almeno 10 dei 14 giorni prima della valutazione a 12 mesi o la conferma di mantenimento in ogni altro programma di trattamento o l'astinenza dagli oppioidi in questo periodo. L'*outcome* secondario è stato la riduzione nel consumo di *illicit-drugs* o di altre attività illegali. I pazienti sono stati considerati responsivi a 12 mesi se avevano un miglioramento di almeno il 20% dal basale dell'*European Addiction Severity Index*. Gli eventi avversi gravi si riferivano al *follow-up* e ai 3 mesi del periodo di transizione.

I gruppi erano simili per caratteristiche demografiche ed anamnestiche. Nel complesso, i pazienti hanno ricevuto una media di 2 somministrazioni/die di diacetilmorfina per un totale di 89924 iniezioni. Il dosaggio giornaliero medio è stato di 392,3 mg per la diacetilmorfina da sola, 96,0 mg per il metadone, e di 365,5 mg di diacetilmorfina + 34,0 mg di metadone nei 30 pazienti in cui i farmaci sono stati co-somministrati (numero medio di giorni di co-somministrazione 210). L'*outcome* primario è stato raggiunto dal 95,2% dei partecipanti. La percentuale di mantenimento del trattamento è stata dell'87,8% per la diacetilmorfina *vs* il 54,1% per il metadone (*rate ratio* 1,62; 95% CI 1,35-1,95; p<0,001). Il 20% dei pazienti assegnati a diacetilmorfina sono passati a metadone. La riduzione dell'uso di *illicit-drugs* o di altre attività illecite è stata del 67,0% nel gruppo diacetilmorfina *vs* 47,7% in quello metadone (*rate ratio* 1,40; 95%CI 1,11-1,77; p=0,004). Il numero medio di giorni di uso di eroina si è ridotto da 26,6 a 5,3 e da 27,4 a 12 rispettivamente nei gruppi diacetilmorfina e metadone (p<0,001), mentre quello di cocaina non è variato significativamente in nessuno dei due gruppi. La spesa media mensile per le *illicit-drugs* è passata da 1200$ a 320$ nel gruppo diacetilmorfina e 400$ in quello metadone. La percentuale di mantenimento e di risposta nel gruppo idromorfone è stata rispettivamente dell'88% e del 64%. Nessuno dei campioni di urine raccolti è risultato positivo per la 6-monoacetilmorfina o la morfina.
Sono stati riportati 79 eventi avversi gravi in 54 pazienti: 18 che avevano assunto metadone, 51 diacetimorfina e 10 idromorfone. Gli eventi avversi gravi più frequenti associati alla diacetilmorfina sono stati *overdose* (n=10) e convulsioni (n=6). Sette dei 10 pazienti a cui è stato necessario somministrare naloxone hanno dichiarato di aver assunto altri farmaci quali benzodiazepine o cocaina.

In conclusione, la diacetilmorfina si è dimostrata più efficace del metadone, che comunque rimane, sulla base delle linee guida, il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti. Tuttavia, nei pazienti che non traggono beneficio dal metadone, l'uso della diacetilmorfina sembra sicuro ed efficace. Gli autori sottolineano però che, a causa del rischio di *overdose* e convulsioni, la terapia di mantenimento con diacetilmorfina dovrebbe essere dispensata in ambienti in cui è disponibile un pronto intervento medico

L'editoriale di accompagnamento, a cura di V Berridge, sottolinea come il trattamento della dipendenza sia un problema controverso. La prescrizione di eroina, riconosciuta in alcuni paesi europei come il trattamento ottimale nei pazienti in cui il metadone non è efficace, è rigidamente controllata e alcuni si chiedono se un approccio meno restrittivo e più clinico possa fare la differenza nella percentuale di utilizzatori di pazienti trattati con eroina. L'editorialista sottolinea anche, con un breve excursus storico, come l'eroina negli anni '20 fosse il farmaco di elezione per il trattamento delle dipendenze in molti Stati. Si differenziano, in questo contesto, gli Stati Uniti, dove l'uso di eroina è stato proibito prima della Grande Guerra con l'implementazione del *1914 Harrison Narcotics Act*. Pertanto, l'editorialista afferma che il maggiore impatto di questo articolo non è tanto sulle proprietà intrinseche del farmaco, quanto sulle differenze nazionali nell'uso e nella prescrizione di eroina.

Parole chiave: diacetilmorfina/metadone, dipendenza da oppioidi, RCT.

Riferimenti bibliografici
Oviedo-Joekes E. et al., Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. NEJM 2009; 361: 777-86.
Berridge V. Heroin prescription and history. NEJM 2009; 361: 820-21.

Sostituzione di isoniazide con moxifloxacina durante la fase intensiva di trattamento della tubercolosi polmonare

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

Lo sviluppo di ceppi resistenti di *Mycobacterium* ha reso indispensabile e urgente la ricerca di nuovi farmaci per la tubercolosi. Inoltre, poiché i trattamenti attuali (i.e. isoniazide, rifampina, pirazinamide) richiedono terapie della durata di sei mesi, sarebbe auspicabile l'introduzione di terapie farmacologiche che richiedano periodi di esposizione inferiori. Moxifloxacina ha mostrato i*n vitro* attività contro il *Mycobacterium tubercolosis.* Si è inoltre dimostrata efficace in combinazione con chemioterapia antitubercolare (rifampina, pirazinamide) in modelli murini di tubercolosi (TB), riducendo il tempo di sterilizzazione del polmone e determinando la guarigione in 4 mesi di trattamento.

Il *Tubercolosis Trials Consortium* ha condotto uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, di fase II per valutare l'attività antimicrobica e la sicurezza di moxifloxacina in sostituzione a isoniazide, durante i primi 2 mesi (fase intensiva) di trattamento di combinazione per la tubercolosi polmonare. La negatività della coltura di espettorato al termine delle 8 settimane di trattamento è stata utilizzata come *marker* surrogato per valutare l'efficacia del trattamento.

I pazienti sono stati arruolati in 26 centri, 22 in Nord America, uno in Brasile, uno in Sud Africa, uno in Spagna e uno in Uganda nel periodo compreso tra Febbraio 2006 e Marzo 2007. Sono stati inclusi nello studio soggetti adulti con sospetta tubercolosi polmonare e bacilli acido-resistenti (AFB) rilevati in un campione di espettorato. I criteri di esclusione comprendevano: trattamento antitubercolare superiore a 7 giorni nei 6 mesi precedenti l'arruolamento; trattamento con fluorochinoloni superiore a 7 giorni nei 3 mesi precedenti l'arruolamento; gravidanza o allattamento; coltura basale di saliva negativa per *M. tubercolosis* o che evidenziava la crescita di forme resistenti a isoniazide, fluorochinoloni, rifampina o pirazinamide. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere isoniazide (300 mg) + placebo di moxifloxacina o moxifloxacina (400 mg) + placebo di isoniazide, una volta al giorno in aggiunta a rifampicina, pirazinamide, etambutolo e piridossina (dosi *standard*) per le prime 8 settimane di trattamento. La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza di cavitazione nella radiografia toracica e al continente di arruolamento (Africa o non Africa). Il trattamento è stato somministrato una volta al giorno per 5 giorni a settimana, lasciando la possibilità di somministrare il trattamento per 7 giorni consecutivi per le prime 2 settimane. Il completamento dello studio è stato definito dall'assunzione di 40–44 dosi in un periodo di 54–70 giorni. Al termine delle 8 settimane di trattamento, i partecipanti hanno completato il trattamento antitubercolare con una terapia convenzionale nella fase continuativa (solitamente isoniazide + rifampina). Sintomi, analisi di laboratorio (AST, bilirubina, creatinina, conta cellulare completa), e valutazioni sul campione di espettorato sono stati registrati al basale e alla fine della 2°, 4°, 6° e 8° settimana di trattamento. Due campioni di espettorato sono stati raccolti alla fine del trattamento nella fase intensiva (settimana 8). I soggetti sono stati considerati positivi alla 8° settimana quando ciascun campione di espettorato risultava positivo per *M. tubercolosis* quando messo in coltura sia in mezzo liquido che solido. *L'end-point* di efficacia primario era la percentuale di partecipanti con coltura negativa su entrambi i mezzi, liquido e solido, al termine della fase intensiva (negatività della coltura alla settimana 8). *L'end-point* secondario era rappresentato dal tempo alla stabilizzazione della coltura negativa, definito come il numero di giorni dall'inizio del trattamento in studio al momento della raccolta di espettorato che

per la prima volta risultava negativo alla coltura, seguito da almeno una successiva coltura negativa e nessuna coltura positiva. *L'end-point* di tollerabilità primario è stato la sospensione permanente del trattamento di fase intensiva assegnato dovuto allo sviluppo di eventi avversi. Sono stati pre-specificati due gruppi per l'analisi di efficacia: A) Un primo gruppo *intention-to-treat* modificato (MITT) dal quale sono stati esclusi: i partecipanti il cui campione di espettorato all'arruolamento non aveva sviluppato in coltura *M. tubecolosis* o aveva sviluppato un ceppo resistente a isoniazide, rifampina, pirazinamide, ciprofloxacina o ofloxacina; i partecipanti il cui trattamento era stato allocato in modo non corretto. B) Un secondo gruppo protocollo-corretto (PC) che, oltre ai pazienti esclusi secondo le modalità descritte per il gruppo MITT, escludeva anche: soggetti con coltura contaminata all'8° settimana; soggetti deceduti durante la fase intensiva; soggetti che avevano richiesto più di 70 giorni per completare la parte dello studio relativa alla fase intensiva del trattamento; soggetti che non avevano assunto il trattamento non in studio per più di 14 giorni durante la fase intensiva. Nell'analisi di tollerabilità sono stati compresi tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del trattamento in studio.

Dei 433 partecipanti arruolati allo studio, 328 (91 femmine, età mediana 30 anni, *range* 25-38) sono stati idonei per l'analisi di efficacia primaria (PC) e 381 per quella secondaria (MITT). I risultati dell'analisi secondaria non sono riportati nell'articolo ma disponibili nel materiale supplementare *on-line*. I risultati sono comunque simili in entrambi i gruppi. Dei 328 compresi nell'analisi PC, 35 (11%) erano HIV positivi, 248 (76%) avevano mostrato cavitazione al momento della radiografia toracica di riferimento, e 213 (65%) sono stati arruolati in Africa. Colture negative sono state osservate nella settimana 8 in 90/164 (54,9%) partecipanti nel gruppo isoniazide, e 99/164 (60,4%) nel gruppo moxifloxacina (p=0,37). Nell'analisi multivariata, la presenza di cavitazione basale e l'arruolamento in Africa sono risultate variabili associate ad una probabilità inferiore di negatività della coltura alla settimana 8 ($p < 0,01$). Considerando il tempo alla conversione stabile della coltura, non sono state osservate differenze significative tra i gruppi di trattamento nel totale ($p = 0,16$) né quando colture in mezzo solido ($p = 0,07$) e mezzo liquido ($p = 0,29$) sono state valutate separatamente. La proporzione dei partecipanti che ha sospeso il trattamento assegnato è stata di 31/214 (14,5%) per il gruppo moxifloxacina *vs* 22/205 (10,7%) per il gruppo isionazide (RR 1,35; 95% CI 0,81 – 2,25). Le percentuali di partecipanti con eventi avversi gravi durante la fase intensiva del trattamento sono simili nei due gruppi (isoniazide 3,9% [8/205] *vs* moxifloxacina 4,2% [9/214]; $p = 0,88$).

La sostituzione di isoniazide con moxifloxacina durante la fase intensiva del trattamento TB ha portato ad un lieve aumento ma non statisticamente significativo della percentuale di partecipanti che hanno mostrato una coltura negativa alla settimana 8.
I risultati di questo studio suggeriscono che è improbabile che la sostituzione di isionazide con moxifloxacina esclusivamente durante la fase intensiva del trattamento permetta la riduzione della durata complessiva della terapia antitubercolare.
Moxifloxacina può essere considerata una valida alternativa a isoniazide durante la fase intensiva in pazienti che sono intolleranti a isoniazide o sono infetti da *M. tubercolosis* resistente a isoniazide.

Conflitto di interesse: tra gli autori è riportato un dipendente di Bayer Pharmaceuticals (produttore moxifloxacina). Un altro autore ha dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da Pfizer e da Otsuka Pharmaceuticals per lo svolgimento di studi su nuovi farmaci antitubercolari.

Parole chiave: tubercolosi polmonare, moxifloxacina *vs* isoniazide, RCT.

Riferimento bibliografico

Dorman S.E. et al., Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 273-80.

Esiti della terapia con tiotropio in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

A cura del dott. Francesco Salvo

I dati a disposizione sull'efficacia e la sicurezza del tiotropio sono contrastanti. Questo farmaco è stato di recente introdotto tra le opzioni terapeutiche per il trattamento della broncopenumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Studi clinici sia a breve che a lungo termine hanno dimostrato che il tiotropio migliora la funzionalità polmonare, i sintomi e la qualità della vita dei pazienti trattati, nonché causa una riduzione delle esacerbazioni della BPCO (*Casaburi R et al. Chest 2000;118:1294-302; Donohue JF et al. Chest 2002;122:47-55; Anzueto A et al. Pulm Pharmacol Ther 2005;18:75-81; Niewoehner DE et al. Ann Intern Med 2005;143:317-26*). Una recente meta-analisi ha invece mostrato un aumento della mortalità cardiovascolare, mentre nessun aumento della mortalità è stato riscontrato in altre due recenti meta-ananalisi (*Singh S, Loke YK, Furberg CD. JAMA 2008;300:1439-50; Barr RG et al. Thorax 2006;61:854-62; Kesten S et al. Chest 2006;130:1695-703*).

Gli autori di questo studio hanno di conseguenza voluto valutare, nella pratica clinica, l'efficacia e la sicurezza di un regime terapeutico che prevede il tiotropio nel trattamento della BPCO rispetto a regimi terapeutici che non lo prevedono.

Lo studio in oggetto è uno studio di coorte effettuato sul *Veteran Affairs health care system* in cui sono registrati i dati di pazienti ospedalizzati e non, dati farmaceutici e dati di mortalità. Dal momento che il tiotropio non è un farmaco di prima linea nel trattamento della BPCO, nella coorte di controllo sono stati selezionati solo i pazienti che avevano avuto un precedente fallimento terapeutico; inoltre i controlli sono stati selezionati tra quelli che, prima del 2004 (anno di commercializzazione del tiotropio) possedevano caratteristiche simili a quelli che sono stati invece trattati con tiotropio dopo un precedente fallimento terapeutico. Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano avere una diagnosi di BPCO da almeno un anno, essere stati visitati per almeno due volte sul territorio oppure avere una dimissione ospedaliera per BPCO, ed avere almeno 45 anni d'età. Inoltre, i pazienti dovevano avere precedentemente ricevuto una terapia per la BPCO, successivamente associata o sostituita con corticosteroidi inalatori (CSI) e beta agonisti a lunga durata d'azione (BALDA) oppure tiotropio. I pazienti con tiotropio sono stati identificati tra l'1 ottobre 2004 e il 31 marzo 2006, mentre quelli a CSI+BALDA dall'1 ottobre 2002 al 30 settembre 2003.

Il periodo medio di *follow-up* era di 547 giorni. Durante il periodo di *follow-up* sono stati valutati 3 *outcome* principali: (1) mortalità da tutte le cause, (2) esacerbazione della BPCO, (3) ricoveri per BPCO. I pazienti sono stati considerati esposti ai farmaci se entro 180 giorni prima di uno di questi eventi, avevano ricevuto una prescrizione di tiotropio o di CSI+BALDA.

Complessivamente, sono stati inclusi nello studio 42090 pazienti con modifiche alla terapia a base di CSI+BALDA (38850) o tiotropio (3240). Il tasso di mortalità era di 14,6 per 100 anni/persona nel gruppo tiotropio, contro 11,7 anni/persona del gruppo CSI+BALDA. Tale dato è in linea con quelli riguardanti i ricoveri o le esacerbazioni di BPCO. L'eterogeneità dei diversi regimi terapeutici contenenti tiotropio in relazione agli *outcome* è stata subito chiara durante l'aggiustamento per le caratteristiche basali dei pazienti rispetto al regime terapeutico in uso (*propensity score*). Infatti, l'HR aggiustato dell'associazione tiotropio+CSI+BALDA ha mostrato una riduzione del 40% del rischio di mortalità rispetto al trattamento con CSI+BALDA (HR 0,60; 95%CI 0,45-0,90). Di contro, gli autori hanno riscontrato un aumento di mortalità quando il tiotropio era associato a combinazioni diverse da CSI+BALDA (es. tiotropio+ipratropio+CSI o tiotropio+ipratropio+teofillina) (HR 1,38; 95%CI 1,06-1,81). I dati sui ricoveri e sulle esacerbazioni ricalcano quelli sulla mortalità e, in particolare, l'analisi di sensibilità ha mostrato il ruolo protettivo

di tiotropio+CSI+BALDA sui tutti e tre gli *outcome* principali dello studio. Tiotropio+CSI+BALDA non hanno mostrato un effetto protettivo solo quando dall'analisi venivano esclusi i pazienti con precedenti ospedalizzazioni. Comunque, l'84% delle combinazioni associate a tiotropio era rappresentato da tiotropio+ipratropio+CSI e tiotropio+ipratropio+BALDA. La combinazione di tiotropio+ipratropio+CSI+BALDA era associata ad un aumento della mortalità del 36% rispetto alla combinazione CSI+BALDA. Infine, i dati raccolti non hanno dato informazioni significative sulla tossicità del tiotropio.

Questo studio ha mostrato che una terapia a base di tiotropio+CSI+BALDA si associa ad una riduzione della mortalità, delle esacerbazioni di BPCO e dei ricoveri rispetto a quella a base di solo CSI+BALDA. Lo studio indica inoltre un'eterogeneità significativa nell'efficacia dei regimi terapeutici che includono tiotropio. Questo può essere dovuto ad almeno tre fattori: 1) il gruppo di controllo era in terapia con CSI+BALDA; l'aggiunta di tiotropio a farmaci meno potenti può aver giocato un ruolo nel non riscontro del mancato miglioramento degli *outcome*; 2) tali farmaci potrebbero essere associati ad un aumento del rischio; 3) l'uso di più farmaci potrebbe essere indicativo di una patologia respiratoria più grave. L'ultimo punto è di grande importanza in tutti gli studi non randomizzati (*Strom BL. Med Care 2007;45(S2):S13-15*). Infatti, mancando la randomizzazione, possono sempre essere presenti fattori non noti o non controllati che possono creare un *bias* di selezione. La selezione della coorte di controllo in un periodo precedente alla commercializzazione del tiotropio, nel quale la terapia a base di CSI+BALDA era il trattamento di ultima scelta per la BPCO, riduce la possibilità che la gravità della malattia sia differente tra i gruppi. Un periodo di tempo di soli due anni di differenza tra i gruppi, permette inoltre di ridurre al minimo la possibilità che cambiamenti significativi nella pratica clinica (es. sviluppo della tecnologia medica) possano influire sui risultati.

Gli autori concludono che, diversamente dai *trial* controllati con placebo, questo studio fornisce evidenze sull'efficacia comparativa dei trattamenti della BPCO. I risultati mostrano una riduzione di tutti e tre gli *outcome* principali (mortalità, ricoveri ed esacerbazioni) quando alla terapia con CSI+BALDA viene associato il tiotropio. Nonostante ciò, sono necessarie ulteriori evidenze sui regimi terapeutici per la BPCO, con l'obiettivo di aiutare al meglio sia i pazienti che i medici a prendere una decisione bilanciata tra efficacia e sicurezza dei singoli farmaci o della loro combinazione nel trattamento della BPCO.

Conflitto di interesse: lo studio è stato supportato dall'Agency of Healthcare Research and Qualità del ministero della salute americano. Gli autori dichiarano di aver precedentemente ricevuto per altri studi finanziamenti da diverse industrie farmaceutiche.

Parole chiave: tiotropio, BPCO, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Lee T.A. et al., Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2009;169:1403-10.

Prescrizione di farmaci in gravidanza: uno studio con EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques), la nuova banca dati francese

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

A causa della scarsità di dati riguardanti i rischi farmaco correlati in gravidanza, gli operatori sanitari sono spesso privi di informazioni pertinenti e sufficienti relative alla prescrizione o alla dispensazione durante la gravidanza. Tuttavia, studi precedenti hanno sottolineato come vengano diffusamente prescritti in Francia vari farmaci (a volte "tipicamente francesi") che non sono stati valutati nelle donne in gravidanza.

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di creare la prima banca dati francese dei farmaci prescritti e dispensati durante la gravidanza e l'esito di queste gravidanze (nascita o interruzione indotta della gravidanza). Si tratta di uno studio di fattibilità condotto dal *Departement de la Haute-Garonne* nel sud-ovest della Francia.

Nello studio sono state incluse le donne incinte che hanno dato alla luce un bambino tra il 1° luglio 2004 e il 30 giugno 2005 nell'Haute-Garonne e che sono state registrate dal *French Health Insurance Service* (Servizio Francese di Assicurazione Sanitaria). Le fonti includevano (1) il *French Health Insurance Database* (database dei farmaci prescritti durante la gravidanza), (2) il *Mother and Child Protection Centre Database* (il database di salute neonatale che include dati dalla nascita a 9 mesi e successivi) e (3) il *Antenatal Diagnostic Centre Database* (database dei dati sull'interruzione medicata indotta della gravidanza).
Le donne sono state informate dello studio attraverso una lettera inviata dal CPAM (*French Health Insurance System, Caisse Primaire d'Assurance Maladie*) con la conseguente possibilità di poter rifiutare che le loro informazioni fossero registrate. Non sono state incluse le donne per le quali erano mancanti i dati concernenti i loro neonati.

Il database è stato composto da 10008 gravidanze con 10174 parti (diverse gravidanze multiple). Questo campione rappresentava l'86% dei bambini nati in Haute-Garonne nel periodo di indagine considerato. È stato osservato un tasso di nascite premature del 6,1%. Sono stati segnalati quindici morti (1,5‰) nei primi giorni di vita. 228 neonati o feti (il 2,2% della popolazione) hanno riportato almeno una malformazione. Le malformazioni più frequenti comprendevano quelle osteomusculari, urinarie, cardiovascolari e del sistema nervoso. L'età media delle donne era di 30,2 ± 5,0 anni e variava da 15 a 47 anni. La durata media della gravidanza era tra 37,6 ± 1,7 settimane.

Durante la gravidanza è stato prescritti al 95% delle donne almeno un farmaco (93% se esclusi ferro e vitamine). Il numero dei diversi farmaci prescritti variava da 0 a 76 con una media di 11 ± 8. Le donne in gravidanza avevano assunto prevalentemente farmaci per il "apparato gastrointestinalee metabolismo" (80%) per il "sistema nervoso centrale" (67%), per il "sistema respiratorio" (58%) e per il "sangue ed organi emopoietici" (56%). Per il "apparato gastrointestinale e metabolismo" i farmaci più prescritti erano rappresentati dagli antiemetici [metoclopramide (20% di neonati esposti) e domperidone (17%)] e dagli antiacidi e antispastici [floroglucinolo (37%)]. Per il "sistema nervoso centrale", il 65% dei neonati sono stati esposti agli analgesici, soprattutto paracetamolo (63%). Circa l'1% delle donne ha avuto almeno una gravidanza durante l'assunzione di neurolettici, il 2% antidepressivi, il 3% benzodiazepine e l'1% ipnotici o ansiolitici. Il bromazepam è stata la benzodiazepina più prescritta. Nella classe del "sistema respiratorio" i farmaci per la febbre e il raffreddore rappresentavano i farmaci più prescritti (37% dei neonati esposti) con molte prescrizioni di elicidina (22%), fusafungina (16%), clorexidina (16%) e tuaminoeptano (15%). Relativamente alla classe del "sangue ed organi emopoietici" vi sono state soprattutto prescrizioni per il ferro.

Nella discussione gli autori sottolineano come i farmaci sono ampiamente prescritti alle donne in gravidanza, ciò è in linea con i dati emersi da uno studio condotto dagli stessi autori 10 anni prima (*Lacroix et al., Lancet 2000, 356:1735-36*).

Tra i limiti viene sottolineata la possibilità di sottovalutare il numero di farmaci assunti dalle donne in quanto il database del EFEMERIS non registra i farmaci assunti durante il ricovero, i farmaci dispensati solo in ospedale o non rimborsati. Viceversa, potrebbe presentarsi anche un fattore di sopravvalutazione dovuto all'impossibilità di essere certi che le donne abbiano effettivamente assunto i farmaci.
Lo studio ha comunque riguardato i farmaci prescritti, ma anche dispensati dal farmacista. Gli autori sottolineano come questi *bias* sono presenti anche in altri studi europei sui farmaci da prescrizione.

I primi risultati di questo studio mostrano come l'implementazione di un database francese sulle prescrizioni di farmaci e gli esiti di gravidanza risulti perfettamente fattibile. Rispetto a varie banche dati disponibili in altri paesi, questo database fornisce dati sul periodo di esposizione ai farmaci, gli esiti della gravidanza e il *follow-up* dei neonati 9 mesi dopo la nascita. La registrazione di tali dati permette di valutare il rischio di malformazioni conseguenti all'assunzione di un numero maggiore di farmaci o, al contrario, per dimostrare l'innocuità di altri farmaci.

Parole chiave: farmacoepidemiologia, gravidanza, database di farmaci.

Riferimento bibliografico
Lacroix I. et al., Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 839–46.

Le reazioni avverse da farmaci in età pediatrica: una revisione di studi prospettici e di segnalazioni di sicurezza

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) sono state definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come "una risposta nociva e non voluta ad un farmaco che si verifica a dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, diagnosi o terapia della malattia, o per modificarne le funzioni fisiologiche". Il monitoraggio e la documentazione delle ADR sono fondamentali per garantire l'uso sicuro dei farmaci; infatti, una meta-analisi condotta da Lazarou et al., stima che le ADR possono essere considerate tra la quarta e la sesta causa di morte negli Stati Uniti tra gli adulti ricoverati (*JAMA 1998, 279: 1200-5*). Pochi dati sono invece disponibili per quanto riguarda la popolazione pediatrica e la conseguenza di una tale mancanza di informazioni è che per molti bambini sono prescritti farmaci *off-label*. Uno dei problemi con l'uso di *off-label* è un aumento del rischio di ADR. Inoltre, i bambini, in particolare i più piccoli, sono ad aumentato rischio di errori di, in particolare di dosaggio errato, con un'incidenza che varia a seconda dell'età e del contesto.

È stata effettuata una rassegna di studi prospettici pubblicati nel periodo 2001-2007, per valutare l'incidenza di ADR nella popolazione pediatrica; è stata anche realizzata un'analisi quantitativa delle segnalazioni di sicurezza da parte degli organismi di regolamentazione riguardante lo stesso periodo.

È stata condotta una ricerca bibliografica nelle banche dati Medline e Embase di tutti gli studi pubblicati tra gennaio 2001 e dicembre 2007 utilizzando le seguenti parole chiave: '*adverse drug reaction reporting system*', '*drug therapy/adverse effects*', '*pharmaceutical preparations/adverse effects*' e '*child*' o '*child-preschool*' e '*prospective studies*'. Per identificare il risultato più rilevante sono stati applicati i seguenti criteri: i pazienti studiati non sono stati selezionati per le particolari condizioni o l'esposizione al farmaco specifico, il monitoraggio prospettico è stato utilizzato per individuare le ADR e sufficienti informazioni sono state utilizzate per calcolare l'incidenza di queste ADR. Sono stati esclusi gli studi che hanno valutato gli eventi avversi ai farmaci (ADE, definiti come "qualsiasi lesione derivante da interventi medici relativi ad un farmaco" e

comprendenti sia le reazioni avverse in cui nessun errore si è verificato che le complicazioni derivanti da errori di somministrazione).
Sono stati esplorati i siti delle agenzie regolatorie internazionali sui farmaci per raccogliere informazioni sulle segnalazioni rilasciate durante il periodo 2001-2007 riguardanti la sicurezza sulla popolazione pediatrica. I siti *web* analizzati sono stati i seguenti: *Medwatch*, *Health Canada*, EMEA, *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Sante* (AFSSAPS), AIFA, *Bundesinstitut Arzneimittel und für Medizinprodukte* (BfarM), *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), *Therapeutic Goods Administration*, *New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority* (Medsafe).

La ricerca bibliografica ha permesso di individuare 57 articoli, di cui 46 sono stati esclusi perché non pertinenti; sono stati, quindi, valutati un totale di 8 studi prospettici, sei dei quali riguardanti l'incidenza di ADR nei bambini ricoverati in ospedale. Quattro studi riguardavano le ADR che avevano portato ad un ricovero ospedaliero e due riportavano l'incidenza di ADR in pazienti ambulatoriali. Due *paper* riportavano le ADR in pazienti ospedalizzati e ammessi al ricovero e uno comprendeva tutti e tre i casi sopraccitati. L'incidenza complessiva di ADR è stata del 10,9% per bambini ospedalizzati e del 1,0% nei bambini assistiti in ambulatori. Il tasso di ricoveri ospedalieri dovuti ad ADR è stato del 1,8%. La gravità degli eventi è stata riportata in cinque studi: in due non sono state segnalate gravi ADR mentre in altri 3 studi la percentuale di ADR gravi era compresa tra il 2 e il 30%. Due studi hanno valutato il rischio di ADR legate all'uso di farmaci *off-label* ed è stato riportato un rischio di 3,6 volte maggiore nei bambini e negli adolescenti che ricevono farmaci *off-label* in ospedale. La pelle e il sistema gastrointestinale sono stati gli organi più comunemente colpiti e gli antibiotici sono stati i farmaci più comunemente associati ad ADR. Segnalazioni sulla sicurezza nella popolazione pediatrica sono stati recuperate per 28 farmaci, di cui 5 sono stati per farmaci psicotropi e la maggior parte delle quali sono state emesse dalla FDA (20 farmaci). Per 12 farmaci gli avvertimenti sono stati pubblicati nel periodo 2006-2007. Gli antidepressivi sono stati i soli farmaci per i quali sono stati emessi avvisi da tutte le agenzie regolatorie. Il numero di studi prospettici pubblicati nel periodo 2001-2007 sembra indicare una una maggiore consapevolezza dell'importanza del monitoraggio delle ADR nella popolazione pediatrica. L'aumento nel numero di segnalazioni sulla sicurezza emanate dagli organismi di regolamentazione, in particolare dalla FDA, possono essere un indice di una maggiore attenzione al problema sulla sicurezza dei farmaci nei bambini e negli adolescenti. È interessante notare che alcune avvertenze riguardano farmaci approvati per i bambini, ma con scarse prove sulla sicurezza e l'efficacia nella popolazione pediatrica.

Per garantire farmaci sicuri ed efficaci per i bambini, sono necessari sforzi a diversi livelli (governi, agenzie regolatorie, industrie farmaceutiche, operatori sanitari e genitori). Iniziative di collaborazione di regolamentazione, come l'impiego di avvertenze comuni, possono anche contribuire a un uso più razionale dei farmaci per i bambini.

Parole chiave: reazioni avverse ai farmaci, bambini, farmacovigilanza.

Riferimento bibliografico

Clavenna A. & Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. Arch Dis Child 2009; 94: 724-8.

- Dispositivi medici in evidenza -

Trombosi dello stent dopo impianto di stent medicati: incidenza, tempo di insorgenza e correlazione con l'interruzione della terapia con clopidogrel in un periodo di 4 anni
A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Gli stent medicati (*drug-eluting stent*, DES) sono efficaci nella riduzione della restenosi e della necessità di reintervento dopo intervento coronarico percutaneo (PCI). Anche se la sicurezza a medio termine è stata ben stabilita, di recente è emersa la preoccupazione relativa ad un aumento del rischio di trombosi tardiva dello stent associata a DES. La presenza di coronaropatia, anche senza impianto di stent, rappresenta un'indicazione alla terapia con aspirina per tutta la vita. L'aggiunta di una tienopiridina nel periodo dell'intervento ha ridotto notevolmente l'incidenza di eventi trombotici acuti in pazienti con stent coronarici, anche se non è stata ancora stabilita la durata ottimale del trattamento concomitante con tienopiridine dopo impianto di stent. Se, da un lato, l'interruzione prematura della terapia con clopidogrel è associata ad aumento del rischio di trombosi dello stent (ST), dall'altro lato la ST tardiva si può verificare nonostante il proseguimento del trattamento con clopidogrel. Dopo impianto di Cypher (stent ad eluizione di sirolimus) e Taxus (stent ad eluizione di paclitaxel), due DES di prima generazione, si raccomanda di utilizzare aspirina in modo permanente e clopidogrel, rispettivamente, per 3 mesi e 6 mesi. Mentre l'analisi di uno studio osservazionale (*Eisenstein EL et al. JAMA 2007; 297: 159–68*) ha evidenziato che l'utilizzo di clopidogrel oltre 6 mesi e anche 12 mesi dall'impianto dello stent riduceva la mortalità e l'incidenza di infarto miocardico, in uno studio prospettico di coorte (*Airoldi F et al. Circulation 2007; 116: 745*–54) è stato osservato che l'interruzione della terapia con clopidogrel rappresentava il fattore predittivo più importante di ST solo entro i primi 6 mesi, ma non in seguito.

In questo studio prospettico di coorte che ha valutato l'incidenza, il tempo di insorgenza e la correlazione tra trombosi dello stent ed interruzione della terapia con clopidogrel, sono stati inclusi 6816 pazienti sottoposti ad impianto di DES tra luglio 2002 e dicembre 2006 in due centri tedeschi (*Deutsches Herzzentrum* e *Klinikum rechts der Isar*). Durante questo periodo, 10448 sono stati sottoposti a PCI, di cui 842 ad angioplastica con palloncino senza stent, 2762 ad impianto di stent metallici e 6844 a DES. Sono stati esclusi 28 pazienti con DES in quanto il PCI non ha avuto successo. Per successo angiografico si intendeva una stenosi residua $\leq$30% all'interno del segmento sottoposto a stent tramite valutazione visiva, senza evidenza di dissezione residua nè di trombi e raggiungimento di una trombolisi finale nell'infarto miocardico (*thrombolysis in myocardial infarction*, TIMI) con flusso di grado $\geq$2. Prima dell'intervento tutti i pazienti hanno ricevuto una dose da carico di 600 mg di clopidogrel e 500 mg di aspirina. La terapia antitrombotica peri-procedurale consisteva nella somministrazione endovenosa di eparina non frazionata con o senza abciximab o bivalirudina. Dopo l'intervento, la terapia antitrombotica comprendeva clopidogrel 75 mg BID fino a 3 giorni, seguiti da 75 mg/die. La durata raccomandata della terapia con clopidogrel era di 6–12 mesi in base alla severità della malattia al momento della presentazione ed alla complessità dell'intervento. Tuttavia, la decisione finale era a discrezione degli operatori. In speciali situazioni, la durata raccomandata della terapia con clopidogrel era inferiore (1–3 mesi in pazienti in terapia con anticoagulanti orali) o superiore (per tutta la vita in caso di stent di arteria coronaria principale sinistra). Inoltre, era raccomandata la terapia con aspirina 100 mg BID per tutta la vita. Altri farmaci cardiaci sono stati prescritti a discrezione del medico del paziente.
L'outcome primario era la trombosi dello stent accertata. È stata calcolata anche l'incidenza di ST probabile e possibile in base ai criteri dell'*Academic Research Consortium*. L'infarto miocardico è stato definito in base ai criteri TIMI. L'ipertensione arteriosa è stata definita come la pressione sistolica $\geq$140 mmHg o diastolica $\geq$90 mmHg riscontrata in due separate occasioni oppure l'uso corrente di antipertensivi. I soggetti considerati diabetici erano quelli in trattamento con insulina o con ipoglicemizzanti orali. Nei pazienti con dieta controllata, era necessario il riscontro di

un'alterazione del livello della glicemia a digiuno o del test di tolleranza al glucosio. I fumatori correnti erano quelli che fumavano con regolarità nei precedenti 6 mesi. I soggetti con ipercolesterolemia avevano un livello di colesterolo totale >6,2 mmol/L oppure erano in terapia con ipolipemizzanti. Le informazioni dettagliate relative alla terapia antiaggregante e all'insorgenza di eventi avversi sono state ottenute durante un *follow-up* di routine a 30 giorni, 6 mesi, 1 anno e poi annualmente. I pazienti sono stati intervistati per telefono o visitati dal proprio medico. Quelli con problemi cardiaci sono stati sottoposti ad un check-up clinico, elettrocardiografico e di laboratorio completo. L'ultima visita di *follow-up* è stata effettuata ad agosto 2008.

Durante i 4 anni di *follow-up*, il 4,2% dei pazienti ha avuto un infarto miocardico e l'8,6% è andato incontro a morte. La ST accertata è stata osservata in 73 pazienti, con un'incidenza cumulativa pari a 1,2% a 4 anni, a 0,5% a 30 giorni e a 0,8% ad 1 anno. A 4 anni di follow-up, il 2,8% dei pazienti aveva una ST probabile (0,3%) o possibile (2,5%). Tra i pazienti con probabile ST, si sono verificati 14 decessi entro 30 giorni dalla procedura e 8 casi di infarto miocardico acuto che coinvolgeva il territorio del vaso target senza conferma angiografica. L'età media dei pazienti era di 66,8 anni e le donne rappresentavano il 24% del totale dei pazienti inclusi. In media la lunghezza totale dello stent per paziente era pari a 34,7 e il numero di stent impiantati era pari a 1,8 per paziente. Rispetto ai pazienti senza ST, in quelli con ST, è stato osservato un maggiore rischio di infarto miocardico (89% vs 3%; HR 50,4; CI 95% 39,4–64,5), ma anche una mortalità superiore (42% vs 8%; 5,2; 3,4–8,1). La durata mediana della terapia con clopidogrel era di 360 giorni. Il rischio di ST era più elevato subito dopo il PCI. Nei primi 29 giorni, si è verificata una rapida riduzione del rischio (riduzione del rischio per giorno di continuazione del trattamento 0,95; 0,91–0,99) *vs* una riduzione meno evidente, ma non statisticamente differente (p=0,073), da 1 a 6 mesi di trattamento (0,98; 0,94–1,04). Dopo 6 mesi è stato osservato un rischio quasi costante (modifica del rischio per giorno di continuazione del trattamento 1; 0,99–1,01). Complessivamente, durante i primi 6 mesi di terapia con clopidogrel la riduzione del rischio era statisticamente superiore rispetto all'intervallo successivo (riduzione del rischio per giorno 0,98; 0,97–0,99 vs 1; 0,99–1,01; p<0,001). Anche se dopo aggiustamento la riduzione del rischio attribuibile alla terapia con clopidogrel era inferiore, la differenza nel rischio di ST prima e dopo 6 mesi di terapia con clopidogrel rimaneva statisticamente significativa (p<0,001). Nei pazienti che hanno interrotto la terapia con clopidogrel dopo >6 mesi, era piccolo l'aumento dell'incidenza cumulativa di ST. L'intervallo mediano di tempo intercorso tra l'interruzione della terapia con clopidogrel e l'insorgenza di ST era pari a 9 giorni nei primi 6 mesi dall'impianto di DES *vs* 104,3 giorni successivamente.

L'utilizzo esteso di DES per indicazioni *off-label* non è associato soltanto ad una marcata riduzione della restenosi, ma anche ad aumento del rischio di ST. Anche se la trombosi da DES è rara, può rappresentare un evento deleterio per la maggior parte dei pazienti (infarto miocardico: 89%; mortalità: 42%). Anche se la percentuale di pazienti con sindrome coronarica acuta era bassa (35%), i pazienti inclusi nello studio presentavano caratteristiche molto complesse (es. 28% diabetici, 83% malattia multivasale, 73% lesioni complesse, 23% lesioni alla biforcazione e 3% PCI in bypass venoso) che possono aumentare il rischio di ST. Tuttavia, l'incidenza di ST è risultata superiore in pazienti con profilo di rischio più severo come nel SYNTAX (pazienti con malattia a livello di 3 vasi e della principale sinistra) (*Serruys P et al. European Society of Cardiology 2008. Munich, 2008.*), nel TRITON-TIMI 38 (pazienti con sindrome coronarica acuta ad alto rischio) (*Wiviott SD et al. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15; SIF-farmaci in evidenza n.14*) e nell'HORIZONS-AMI (pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST) (*Stone GW et al. Lancet 2007; 369: 907–19; SIF-farmaci in evidenza n.35*). Per quanto riguarda l'interruzione della terapia con clopidogrel, è stato dimostrato che l'interruzione prematura a quella raccomandata (3-6 mesi) rappresenta uno dei fattori predittivi più importanti di ST. Tuttavia, sono limitate le evidenze che soltanto la durata della terapia con clopidogrel sia in grado di prevenire la ST tardiva. Il presente studio suggerisce che una terapia prolungata con clopidogrel (oltre 6 mesi) non è associata a benefici importanti. Inoltre, la mancanza di una correlazione temporale tra interruzione della terapia

con clopidogrel e incidenza di ST dopo 6 mesi implica ulteriormente l'assenza di un'associazione causale.
Lo studio presenta alcuni limiti. Ad esempio, non è stata effettuata una randomizzazione tra i gruppi a confronto. La durata del trattamento può essere dipesa da fattori di confondimento non misurati e non presi in considerazione nell'analisi multivariata. Ai pazienti non ad alto rischio di ST potrebbe essere stata prescritta una durata più breve della terapia con clopidogrel, determinando così un bias di selezione a favore della durata più breve. Il numero di ST e soprattutto di ST tardiva è risultato basso rispetto ad altri registri. Nonostante l'ampio numero di pazienti inclusi nello studio (n=6816), dopo l'interruzione della terapia antiaggregante, si sono verificati soltanto 37 eventi trombotici. Una causa tipica di tale situazione è il mancato riscontro dei casi. Inoltre, il numero di pazienti in terapia con clopidogrel per oltre 2 anni era insufficiente a consentire una valutazione significativa di questa durata della terapia. L'utilizzo di ST accertata probabilmente ha determinato una sottostima della reale incidenza, ma ha evitato che la certezza subisse una diluizione che se si sarebbe verificata se fossero stati inclusi anche i casi probabili o possibili. Un altro limite è che non ci sono informazioni sulla compliance per l'intero periodo, in quanto l'uso del clopidogrel è stato determinato in momenti stabiliti del *follow-up*. Pertanto non può essere escluso che si siano verificati *recall bias*.
Inoltre, la distribuzione della durata del trattamento con clopidogrel era multimodale con picchi di circa 30 giorni, 3 mesi, 6 mesi ed 1 anno dopo l'impianto dello stent; ciò può aver indebolito il potere statistico dell'approccio del modello continuo ad intervalli.

Nello studio, la bassa incidenza di ST a 4 anni può aggiungere alcune garanzie al profilo di sicurezza a lungo termine degli stent medicati. Tali risultati non devono essere interpretati in modo tale che un ciclo di terapia con clopidogrel della durata di 6 mesi è sufficiente in ogni soggetto sottoposto ad impianto di DES. La durata ottimale della terapia antiaggregante dopo impianto di DES deve essere ancora stabilita.

Conflitto di interesse: gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: stent medicati, trombosi, clopidogrel.

Riferimento bibliografico
Schulz S et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4 year period. Eur Heart J 2009; doi:10.1093/eurheartj/ehp275.

Somministrazione ambulatoriale di ifosfamide + mesna con una infusione della durata di 5 giorni: uno studio pilota in pazienti con sarcoma

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

L'ifosfamide è riconosciuto come uno dei pochi farmaci attivi nel sarcoma avanzato, per il quale è utilizzato come terapia di prima linea in associazione a doxorubicina o da solo nei pazienti con recidiva dopo chemioterapia a base di antracicline. Il frazionamento della dose in un periodo di 3-5 giorni è una pratica comune in clinica, sicura ed efficace, ma la lunghezza dell'infusione non è stata definita esattamente. L'ifosfamide è in genere preparata entro 8 ore dall'infusione, richiedendo quindi la permanenza del paziente in ospedale fino a 1 settimana. Radford et al. hanno dimostrato che né la luce né 27°C di temperatura al buio influenzano la stabilità dell'ifosfamide, da sola o in associazione a mesna, per 9 giorni (*Cancer Chemother Pharmacol* 1990, 26: 144-46). L'infusione continua del farmaco, attrattiva per molti pazienti, è ad oggi praticata solo in soggetti ospedalizzati, alterando quindi la qualità della vita dei pazienti e aumentando i costi relativi.
Si è quindi voluta valutare la fattibilità di un'infusione continua di ifosfamide + mesna per 5 giorni mediante infusore in ambiente extraospedaliero.

Lo studio, condotto presso un ospedale universitario francese da ottobre 2004 a luglio 2008, ha arruolato 13 pazienti (50 anni, 5 maschi) con un buon *performance status* (PS ≤ 1), tale da rendere possibile la terapia ambulatoriale. Ai pazienti ogni 3 settimane sono stati somministrati ifosfamide + mesna (entrambi alla dose di $6g/m^2$), utilizzando un dispositivo per infusione dalla durata di 5 giorni e di volume massimo 275ml (fattore limitante la dose di ifosfamide); il trattamento proseguiva fino a progressione del tumore o a comparsa di effetti tossici limitanti. Inoltre ricevevano come profilassi antiemetica un antagonista del recettore $5\text{-}HT_3$ ai giorni 1-5 per via orale e una dose di corticosteroide (60mg metilprednisolone) per ev al giorno 1. Non era invece prescritto l'aprepitant, vista la sua capacità di indurre il CYP3A4 che può favorire l'insorgenza di encefalopatia ifosfamide-indotta. Il ciclo chemioterapico veniva somministrato se al giorno 1 la conta assoluta di neutrofili era > $1500x10^6$ cellule/l e quella piastrinica > $100x10^9$ cellule/l; in caso contrario, la terapia veniva ritardata. La dose di ifosfamide era ridotta al 75% di quella programmata nel caso in cui si manifestasse una delle seguenti tossicità: febbre neutropenica con ospedalizzazione e/o somministrazione ev di antibiotici, trombocitopenia di grado 3 o 4 di durata > 3 giorni, associata a sanguinamento, e qualsiasi tossicità non ematologica di grado 3, eccetto nausea e vomito. Al termine della somministrazione di mesna, al giorno 5, veniva somministrato il fattore stimolante colonie di granulociti (G-CSF) per 5 giorni alla dose di 5µg/kg sc. La valutazione del tumore è stata eseguita ogni 4 cicli di trattamento o prima se clinicamente indicato; la tossicità è stata stabilita in accordo ai criteri NCI-CTC v3.0. È stata effettuata un'analisi costo-efficacia, considerando il costo ambulatoriale di € 1301/die per unità e quello dell'ospedalizzazione convenzionale di € 1080/die.

In media sono stati somministrati 6 cicli/paziente, per un totale di 69 cicli; 10 pazienti hanno ricevuto più di 3 cicli. Dei 13 pazienti, 5 avevano metastasi localmente avanzate, 4 metastasi polmonari e 4 addominali; 10 erano stati sottoposti a chirurgia per il tumore primario, tutti avevano precedentemente ricevuto doxorubicina e 8 ifosfamide. Non sono stati osservati casi di encefalopatie acute o aggravamenti della funzione renale. Tossicità ematologica acuta di grado 3 e 4 è stata riportata nell' 11,6 e 1,4% dei pazienti, ma non la neutropenia febbrile; non sono stati registrati casi di riospedalizzazione per tossicità ematologica. Non sono stati segnalati casi di tossicità non ematologica di grado 3 o 4, eccetto per un caso di diarrea di grado 3, né casi di morte per tossicità. Con un *follow-up* medio di 16,2 mesi, i tempi medi di sopravvivenza senza progressione e di sopravvivenza totale sono stati rispettivamente di 8,7 e 21,5 mesi; al termine dello studio 7 pazienti sono ancora vivi. Dei 10 pazienti che avevano ricevuto almeno 3 cicli e dei quali si poteva valutare la risposta tumorale, 4 (36%) hanno raggiunto una risposta parziale e nessuno completa; 4 pazienti avevano una malattia stabile e uno con patologia locale una risposta parziale che ha permesso l'intervento chirurgico. Due pazienti (15%) sono andati incontro a progressione della malattia alla prima valutazione. Il costo totale per ciclo, per area di superficie corporea del paziente di $2m^2$, è stato di € 1891 per l'infusione ambulatoriale e di € 6256 per quella ospedaliera.

In conclusione, lo studio conferma che l'infusione continua di ifosfamide + mesna è uno schema terapeutico interessante e dimostra come sia realizzabile in un contesto extraospedaliero utilizzando un infusore della durata di 5 giorni. Questo schema terapeutico si è dimostrato efficace e ben tollerato in pazienti con sarcoma precedentemente trattati con regimi a base di doxorubicina e ifosfamide; il rapporto costo-efficacia favorevole suggerisce futuri sviluppi di questo approccio terapeutico.

Parole chiave: infusore, ifosfamide, sarcoma.

Riferimento bibliografico

Coriat R. et al., Ambulatory administration of 5-day infusion ifosfamide + mesna: a pilot study in sarcoma patients. Cancer Chemother Pharmacol 2009; doi:10.1007/s00280-009-1054-1.

Congiuntivocalasi e lenti a contatto

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La congiuntivocalasi è una delle più frequenti malattie dell'occhio associate con all'età ed è caratterizzata dalla presenza di uno o più strati di congiuntiva, normalmente fra il bulbo oculare e la palpebra inferiore. L'impiego di lenti a contatto può produrre infiammazione congiuntivale cronica, causata da ipossia, frizione meccanica, disidratazione o incompatibilità col materiale della lente. Tale stato infiammatorio può infine determinare congiuntivocalasi. Scopo del presente studio è stato valutare: a) l'influenza dell'età sull'incidenza e gravità della congiuntivocalasi in soggetti portatori di lenti a contatto (LC); b) il grado di congiuntivocalasia tra portatori di LC rigide (LCR) e morbide (LCM), impiegando la scala di *Meller e Tseng* (*Meller D e Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. Surv Ophthalmol. 1998;43:225-32*).

In questo studio prospettico non randomizzato, sono stati arruolati da gennaio a giugno 2007 in maniera consecutiva pazienti portatori di lenti a contatto sottoposti a visita presso il *Department of Ophthalmology, University of Tokyo Graduate School of Medicine*, ed il *Department of Ophthalmology, Yachiyo Medical Center, Tokyo Women's Medical University*, *Chiba*, (Giappone). I criteri di esclusione sono stati: precedente chirurgia oculare o occlusione puntuale, congiuntivite infettiva, proptosi, anomalie palpebrali (entropion, ectropion e trichiasi), impiego sia di LCR che di LCM. La popolazione studiata è risultata essere costituita da 600 portatori di LC (506 LCM e 94 LCR; età compresa tra 11 e 60 anni) e da 564 soggetti controllo appaiati per età e sesso, residenti nella stessa area geografica, selezionati in modo randomizzato da una coorte di 1992 individui sottoposti ad esame oculistico nel periodo gennaio-giugno 2007. Età, sesso, anamnesi generale ed oculare sono stati valutati durante la prima visita. Nessuno dei pazienti era affetto da patologia tiroidea, fattore di rischio per la congiuntivocalasi. Si è valutata l'eventuale presenza di ipertensione (in trattamento con farmaci antipertensivi o pressione sanguigna >140/90 mmHg), diabete (secondo i criteri stabiliti da WHO nel 1985) e iperlipidemia (in terapia con farmaci ipolipidemizzanti o livelli di colesterolo totale >240 mg/dL) con la consultazione delle cartelle cliniche, ma questi parametri clinici non sono stati correlati alla gravità ed estensione di congiuntivocalasi. La congiuntivocalasi è stata diagnosticata e classificata per ogni singola area della congiuntiva (nasale, media e temporale), impiegando la scala di *Meller e Tseng*, da due optometristi ed un oculista, subito dopo la rimozione delle LC. Sono stati inoltre misurati e classificati i seguenti parametri: estensione della patologia e sue variazioni dipendenti da movimenti oculari e pressione digitale. Pur essendo stati raccolti i dati per entrambi gli occhi, sono stati analizzati in questo studio solo quelli per l'occhio destro.

La prevalenza di congiuntivocalasi è risultata aumentare con l'avanzare dell'età in tutti i soggetti. L'utilizzo di LC ha determinato un'estensione maggiore di congiuntivocalasi (11-20 anni 46,8% *vs* 17%, p<0,00001; 21-30 anni 66,3% *vs* 53,1%, p=0,01037; 31-40 anni 84,1% *vs* 70,4%, p=0,00566; 41-50 anni 90,8% *vs* 881%, p=0,62463; 51-60 anni 100% *vs* 88,8%, p=0,02262). Il grado medio di questa patologia si è rivelato essere significativamente maggiore negli individui con LC rispetto ai controlli (area nasale P<0,00001; area temporale P<0,00001) e nei soggetti con LCR rispetto a quelli LCM (area nasale P<0,00001; area temporale P<0,00003). Altri parametri, quali variazioni della patologia dipendenti da movimenti dello sguardo o pressione digitale, e presenza di cheratite superficiale puntuta sono risultati aumentare con l'età sia nei controlli che nei pazienti con LC. In particolare gli individui con LCR e LCM hanno dimostrato di essere soggetti ad un incremento maggiore di estensione di congiuntivocalasi con l'avanzare dell'età e del periodo di utilizzo di LC.

In conclusione questo studio, volto a valutare la gravità di congiuntivocalasi in un'ampia popolazione utilizzatrice di LC, ha evidenziato per la prima volta che l'impiego di LC è un'importane fattore di rischio per l'insorgenza di questa patologia.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: congiuntivocalasi**,** lenti a contatto, occhio secco.

Riferimento bibliografico

Mimura T. et al., Conjunctivochalasis and contact lenses. Am J Ophthalmol 2009;148:20-5.

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 Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **sif@unito.it**

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.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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