

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Effetti renali di aliskiren in confronto e in combinazione con irbersartan in pazienti con diabete di tipo 2, ipertensione e albuminuria.**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/130623> since

*Terms of use:*

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



**Newsletter numero 46 del 01.11.2009**

---

**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**

- **Estroprogestinici e cancro al polmone in donne in post-menopausa: analisi post-hoc dello studio WHI (*Women's Health Initiative*)**
- **Tensione mammaria di nuova insorgenza dopo l'inizio della terapia sostitutiva estroprogestinica e rischio di cancro al seno**
- **Terapia ormonale sostitutiva estroprogestinica e cancro al seno: l'intervallo temporale tra l'insorgenza della menopausa e l'inizio del trattamento influenza il rischio?**
- **Vareniclina e comportamenti suicidari: uno studio di coorte basato sui dati del General Practice Research Database**
- **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in gravidanza e malformazioni congenite: uno studio di coorte basato sulla popolazione**
- **Incidenza e cause delle lesioni cutanee eparina-indotte**
- **Nortriptilina e gabapentin, da soli o in associazione nel trattamento del dolore neuropatico: un RCT trial in crossover e in doppio cieco**
- **Effetti renali di aliskiren in confronto e in combinazione con irbersartan in pazienti con diabete di tipo 2, ipertensione e albuminuria**

***- Dispositivi medici in evidenza -***

- **Minimizzare le infezioni associate all'uso di catetere venoso centrale**
- **Analisi della dinamica di trasporto del farmaco somministrato con un catetere venoso centrale pediatrico: quantificazione del ritardo nel raggiungimento delle dosi desiderate**
- **Confronto tra stent medicati con everolimus versus paclitaxel in pazienti con arteriopatia coronarica: lo studio SPIRIT IV**

## La terapia ormonale sostitutiva e lo studio WHI (*Women's Health Initiative*)

Si riportano di seguito due analisi post-hoc dello studio WHI, (*Rossouw JE et al. JAMA 2002; 288: 321-33; Chlebowski RT et al JAMA 2003; 289: 3243-53*), ampio RCT nel quale 16.608 donne statunitensi in post-menopausa (età 50-79 anni), non isterectomizzate, sono state randomizzate alla singola somministrazione giornaliera per via orale di estrogeni equini coniugati 0,625 mg+medrossiprogesterone acetato 2,5 mg o di placebo.

Lo studio è stato prematuramente interrotto dopo 5,6 anni di follow-up medio in seguito all'aumento del rischio di malattie cardiovascolari, coronaropatie, stroke, tromboembolismo venoso e cancro al seno tra le donne trattate con la terapia ormonale sostitutiva rispetto al gruppo placebo.

### Estroprogestinici e cancro al polmone in donne in post-menopausa: analisi post-hoc dello studio WHI

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Durante il periodo post-interventistico dello studio WHI, che ha previsto un ulteriore follow-up medio di 2,4 anni, è stato riscontrato un apparente eccesso di mortalità ed un rischio più elevato e significativo di cancro nel gruppo trattato con terapia ormonale estro-progestinica rispetto al braccio randomizzato a placebo.

L'aumento della mortalità non era spiegato dai decessi associati agli outcome dei carcinomi specificati nel protocollo (al seno, coloretale, endometriale e ovarico), è stato tuttavia rilevato un maggior numero di decessi per cancro polmonare nelle donne trattate rispetto al placebo (33 vs 15, rispettivamente).

I risultati dello studio WHI e le evidenze di una possibile associazione tra estrogeni e cancro polmonare, hanno portato a chiedersi se la terapia ormonale possa aumentare la mortalità per questo tipo di neoplasia. Per rispondere a questa domanda è stata condotta una analisi post-hoc delle neoplasie al polmone (complessive, a piccole cellule [SCLC] e non a piccole cellule [NSCLC]) diagnosticate durante il periodo di follow-up.

Questa analisi non faceva parte del protocollo originale dello studio WHI in quanto il carcinoma al polmone non era uno degli outcome previsti, di conseguenza non era prevista neanche una diagnostica per immagini in merito.

Dopo un follow-up medio di 7,9 anni, 109 donne del gruppo trattato con la terapia ormonale hanno avuto diagnosi di cancro polmonare rispetto ad 85 del gruppo placebo (incidenza annuale 0,16% vs 0,13%; HR 1,23; IC 95% 0,92-1,63, p=0,16).

Sebbene l'incidenza di NSCLC non differiva significativamente tra i 2 gruppi (96 vs 72 casi; 0,14% vs 0,11%; HR 1,28, 0,94-1,73, p=0,12), le differenze emergevano dopo circa 5 anni di trattamento con un maggior numero di casi nel gruppo trattato rispetto al placebo.

I casi di NSCLC avevano in genere caratteristiche istologiche simili tra i 2 gruppi. L'incidenza di NSCLC con metastasi a distanza o le neoplasie scarsamente differenziate erano più elevate nelle donne trattate con terapia ormonale rispetto al gruppo placebo.

Solo 26 donne (13 per gruppo) hanno ricevuto una diagnosi di SCLC (0,02% vs 0,02%; HR 0,96; 0,44-2,07; p=0,91).

Tra le donne con diagnosi di carcinoma polmonare, 78 trattate con la terapia ormonale sono decedute durante il periodo di follow-up rispetto a 49 randomizzate a placebo (0,12% vs 0,08%; HR 1,50; 1,05-2,14; p=0,03). Di questi decessi, 73 (94%) del gruppo trattato e 40 (82%) del gruppo placebo sono stati attribuiti direttamente al carcinoma polmonare (HR 1,71; 1,16-2,52; p=0,01), mentre gli altri decessi sono stati attribuiti a patologie cardiovascolari, cause non note, eventi

cerebrovascolari e cancro colorettales; in 2 casi non è stato possibile ricavare dalla cartella clinica le cause del decesso.

Le morti per cancro polmonare hanno rappresentato il 43% della totalità dei decessi in eccesso riscontrati nel periodo di follow-up nel gruppo trattato (16 decessi su un totale di 37).

Il numero di decessi attribuiti a NSCLC era più alto nel gruppo trattato rispetto al placebo (62 vs 31; 0,09% vs 0,05%; HR 1,87; 1,22-2,88; p=0,004), mentre non sono state riscontrate differenze tra i 2 gruppi per il SCLC.

La sopravvivenza mediana per le donne con diagnosi di NSCLC era di 9,4 mesi nel gruppo trattato rispetto ai 16,1 mesi dei controlli. A distanza di 4 anni dalla diagnosi, la mortalità era del 70% nel gruppo trattato rispetto al 54% del placebo (HR 1,59; 1,03-2,46, p=0,04).

Gli effetti della terapia combinata sulla mortalità per carcinoma polmonare non sono stati influenzati dall'età delle pazienti allo screening, dalla durata della menopausa, da precedenti trattamenti ormonali ed estrogeni o dall'abitudine al fumo. L'aumento assoluto del rischio di morte per cancro polmonare nel donne trattate rispetto ai controlli era più alto nelle donne fumatrici al basale rispetto alle non fumatrici, mentre tra le ex fumatrici l'aumento del rischio era intermedio.

Questa analisi post-hoc dello studio WHI ha mostrato che nelle donne in post-menopausa la terapia ormonale con estrogeni equini coniugati+medrossiprogesterone acetato non aumentava l'incidenza di cancro al polmone ma incrementava la mortalità per questa neoplasia.

Considerando l'intera durata dello studio, la terapia ormonale non ha influenzato l'incidenza o la mortalità per SCLC, anche se, a causa dei pochi casi riscontrati, è necessario interpretare con cautela questi dati.

Dopo diversi anni di terapia, il NSCLC, i carcinomi scarsamente differenziati e le neoplasie con metastasi a distanza sono stati diagnosticati con più frequenza nel gruppo trattato rispetto al placebo.

Questi risultati, unitamente all'aumento sostanziale della mortalità dopo una diagnosi di NSCLC, suggeriscono che il principale effetto della terapia ormonale combinata potrebbe tradursi nello stimolare la crescita di NSCLC già in atto.

I risultati di precedenti studi osservazionali sull'incidenza di cancro polmonare e la terapia ormonale in post-menopausa sono controversi: alcuni infatti indicano un rischio più basso, altri un rischio più alto ed altri ancora non rilevano alcuna influenza della terapia ormonale su questo tipo di cancro. Solo due studi retrospettivi hanno riferito gli effetti dell'uso di ormoni sulla mortalità da cancro al polmone: il primo, nel quale il tipo di terapia ormonale non era specificato (*Ganti AK et al. J Clin Oncol 2006; 24: 59-63*), ha riscontrato una riduzione ed il secondo (*Huang B et al. Cancer 2009; 115: 4167-75*) nessuna influenza.

Molti di questi studi osservazionali non hanno fornito dettagli sul tipo di terapia ormonale utilizzata e spesso non hanno distinto i risultati per SCLC e NSCLC.

I punti di forza di questa analisi post-hoc dello studio WHI consistono nel disegno del trial (in doppio cieco e randomizzato), nell'eterogeneità etnica della popolazione, in una simile esposizione al fumo tra i 2 gruppi al basale e nella valutazione centralizzata del cancro polmonare.

I punti critici risiedono nel numero ridotto di neoplasie polmonari rilevate, nell'assenza di dati sul loro trattamento dopo la diagnosi e nella possibilità di risultati dovuti al caso, derivante dalla natura delle analisi post-hoc.

I risultati di questa analisi dovrebbero essere presi in considerazione prima di iniziare o continuare una terapia ormonale combinata in donne in post-menopausa, soprattutto in quelle con un rischio

più elevato di cancro al polmone, come le fumatrici o le ex-fumatrici.

Nel commento al lavoro viene sottolineata l'importanza dello studio che, sebbene sia un'analisi post-hoc non pianificata, deriva da un trial randomizzato e controllato versus placebo.

In breve, quindi, l'analisi ha dimostrato che la terapia ormonale estro-progestinica aumenta la mortalità dopo una diagnosi di cancro al polmone e non riduce l'incidenza di questa neoplasia. Queste evidenze, pertanto, sembrano confutare definitivamente l'effetto protettivo del progesterone sul cancro al polmone.

Nonostante il ruolo della terapia ormonale sostitutiva nel sollievo dai sintomi della menopausa, questo trattamento non sembra avere un effetto clinico rilevante sul miglioramento della qualità di vita.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health.

**Parole chiave:** terapia ormonale sostitutiva, cancro polmonare, analisi post-hoc.

#### Riferimenti bibliografici

Chlebowski RT et al. Addition oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1243-51.

Ganti AK. Another nail in the coffin for hormone-replacement therapy? *Lancet* 2009; 374: 1217-8.

#### Tensione mammaria di nuova insorgenza dopo l'inizio della terapia sostitutiva estroprogestinica e rischio di cancro al seno

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

L'impiego della terapia ormonale sostitutiva estroprogestica è associata all'aumento del rischio di cancro al seno.

L'esistenza di una correlazione tra la tensione mammaria causata dagli estroprogestinici e il rischio di sviluppare cancro al seno è invece incerta.

Questo studio ha analizzato i dati dello studio WHI (n=16.608 donne in post-menopausa) i cui esiti relativi allo sviluppo di cancro al seno sono stati riferiti dai pazienti e registrati ogni 6 mesi con questionari standard. Inizialmente, la diagnosi è stata effettuata dai medici nei centri di arruolamento, tramite valutazione delle relative documentazioni cliniche e successivamente con procedura centralizzata. Al termine dello studio, sono stati confermati 359 carcinomi mammari invasivi.

La tensione mammaria era registrata al basale e alla visita di follow-up dopo 12 mesi tramite questionari standardizzati. Le donne hanno valutato il grado di fastidio della tensione mammaria durante le 4 settimane precedenti, utilizzando una scala tipo Likert a 4 punti: assenza di sintomi, sintomi di grado lieve (non interferivano con le normali attività quotidiane), grado moderato (interferivano in qualche modo con le attività quotidiane), grado severo (così fastidiosi da impedire le attività quotidiane).

Le donne sono state considerate nuovi casi di tensione mammaria (*new-onset breast tenderness*, NOBT) se, a fronte dell'assenza di tensione mammaria al basale, la riportavano alla prima visita di follow-up annuale.

L'end point primario consisteva nella valutazione dell'associazione tra NOBT e rischio di cancro al seno.

Tutte le analisi sono state condotte secondo il principio dell'intention to treat. Per valutare fino a che punto il NOBT rappresentasse un marker dell'effetto del trattamento estroprogestinico sul rischio di cancro al seno invasivo, sono state confrontate le stime di HR per estrogeni equini coniugati in associazione a medrossiprogesterone in modelli con e senza NOBT.

La distribuzione dei fattori demografici e dei fattori di rischio noti di cancro al seno (precedente esposizione ormonale, storia familiare, dieta, istruzione, etnia, Gail score di rischio) è risultata simile nei due gruppi. Le donne che hanno riportato tensione mammaria basale tendevano a essere più giovani, di etnia negroide o ispanica, con minore consumo di alcool, meno attive fisicamente, più giovani alla prima gravidanza, più distanti dal periodo della menopausa, con un rischio inferiore di cancro al seno e con maggior probabilità di avere impiegato la terapia ormonale in menopausa prima della partecipazione allo studio.

Ad 1 anno di follow-up, il trattamento attivo ha aumentato il rischio di tensione mammaria che era più elevato nelle donne senza tensione mammaria basale rispetto a quelle con il disturbo al basale ( $p < 0.001$ ). Nel sottogruppo di donne prive di tensione mammaria basale, il rischio di svilupparla ad 1 anno era 3 volte più elevato nelle donne che ricevevano estrogeni equini coniugati+medrossiprogesterone rispetto al braccio placebo (36.1% vs 11.8%; RR, 3.07; 95% CI 2.85-3.30;  $p < 0.001$ ).

Nelle donne in trattamento attivo, il rischio di cancro al seno era significativamente più alto nelle donne con NOBT rispetto a quelle non-NOBT (HR 1.48; 95% CI 1.08-2.03;  $p = 0.02$ ). Nel gruppo placebo il rischio di cancro al seno non è stato significativamente più alto nelle donne con NOBT rispetto alle donne non-NOBT (HR: 0.99; 95%CI: 0.59-1.66;  $p = 0.97$ ).

Questo studio mostra alcune limitazioni: il questionario ha valutato la tensione mammaria annualmente, pertanto può esserci una sottostima dei casi, sebbene questo modello di accertamento probabilmente è molto vicino a quello impiegato nella pratica clinica. Inoltre sebbene le percentuali di drop-out siano state relativamente elevate nel braccio di trattamento con estroprogestinici (42%) e in quello cross-over dal trattamento placebo a quello attivo (11%), gli autori ritengono che questo elemento tenda a ridurre la forza dell'associazione tra NOBT e cancro al seno. Infine, sebbene le donne che hanno sviluppato NOBT mostravano un punteggio di rischio di cancro al seno più elevato nella scala Gail, l'associazione fra NOBT e rischio di cancro al seno persisteva anche dopo l'aggiustamento in funzione della scala.

I punti di forza di questo studio comprendono: la numerosità della popolazione studiata, l'uso di placebo come controllo, la valutazione comprensiva dei fattori di rischio del cancro al seno, la valutazione rigorosa degli esiti di cancro al seno durante un follow-up di durata considerevole, la valutazione del trattamento in doppio cieco, la registrazione annuale di una mammografia e di un esame clinico del seno e la valutazione prospettica in doppio cieco della tensione mammaria nel placebo e nei gruppi di trattamento.

L'insorgenza di tensione mammaria durante la terapia con estrogeni equini coniugati in associazione a medrossiprogesterone può rappresentare un marker di aumento del rischio di carcinoma al seno.

**Parole chiave:** terapia ormonale sostitutiva, tensione mammaria, cancro al seno,.

**Conflitto di interesse:** uno degli autori dichiara di avere ricevuto compensi per attività di consulenza da alcune aziende produttrici di farmaci a base di estroprogestinici.

#### Riferimento bibliografico

Crandall CJ et al. New-onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk. Arch Intern Med 2009; 169: 1684-91.



**Terapia ormonale sostitutiva estroprogestinica e cancro al seno: l'intervallo temporale tra l'insorgenza della menopausa e l'inizio del trattamento influenza il rischio?**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Recentemente, è stato ipotizzato che il rapporto beneficio/rischio della terapia ormonale sostitutiva (TOS) possa variare in funzione del tempo di latenza tra l'insorgenza della menopausa e l'inizio del trattamento.

L'obiettivo di questo lavoro era valutare, nell'ambito della coorte dello studio francese E3N, la correlazione tra terapia ormonale sostitutiva estroprogestinica e rischio di cancro al seno in funzione dell'intervallo temporale tra l'insorgenza di menopausa e l'inizio del trattamento.

La coorte prospettica E3N è costituita da 98.995 donne francesi nate tra il 1925 ed il 1950 ed assicurate tramite un piano sanitario che copre per lo più la classe degli insegnanti. Le partecipanti hanno completato dei questionari (inviati ogni 2 anni tra il 1990 ed il 2005) che raccoglievano informazioni sulla storia medica, lo stato menopausale ed altre caratteristiche dello stile di vita. Lo studio E3N è stato collocato all'interno dell'iniziativa *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*.

L'insorgenza di cancro è stata auto-risportata in ogni questionario. Un numero limitato di casi di neoplasie è stato inoltre identificato dai dati di assicurazione o dal registro nazionale sulle cause di mortalità.

Per confermare la diagnosi di cancro al seno invasivo, che costituiva l'outcome primario dell'analisi, è stato utilizzato un report sulla patologia, compilato per il 93% dei casi dichiarati della neoplasia.

Le terapie estro-progestiniche sono state classificate in estrogeni combinati con progesterone, con diidrogesterone o con altri progestinici. La componente estrogenica era per lo più costituita da derivati dell'estradiolo. Non sono state considerate le terapie estrogeniche non combinate o il tibolone, quelle contenenti promestriene, estriolo o androgeni, quelle somministrate per via vaginale, intramuscolare, transdermica o intranasale.

L'uso "recente" di TOS è stato definito come l'uso corrente o l'uso nei 12 mesi precedenti.

Le donne sono state considerate in stato post-menopausale se veniva verificata l'assenza di periodi mestruali nei 12 mesi precedenti (eccetto i casi di isterectomia), o che fossero state sottoposte ad ooforectomia bilaterale, che avessero già usato TOS o che avessero dichiarato autonomamente lo stato post-menopausale.

Il tempo di latenza tra insorgenza della menopausa ed inizio del trattamento è stato classificato in due categorie:  $\leq 3$  anni e  $> 3$  anni.

L'analisi è stata condotta su una coorte di 53.310 donne, nella quale sono stati identificati 1726 casi di cancro al seno primario invasivo durante un periodo di follow-up pari a 433.647 anni-persona (durata media 8,1 anni).

Le utilizzatrici di terapie estro-progestiniche presentavano un rischio di cancro al seno significativamente più alto rispetto alle non utilizzatrici indipendentemente dal tempo di latenza ( $\leq 3$  anni o  $> 3$  anni).

Tra le utilizzatrici recenti della TOS, il rischio variava in funzione dell'inizio del trattamento (HR 1,61; 95% CI 1,43-1,81) per un intervallo temporale  $\leq 3$  anni; HR 1,35; 1,13-1,63 per un intervallo  $> 3$  anni), senza raggiungere la significatività statistica.

Tra le utilizzatrici passate, cioè tra le donne che avevano interrotto la TOS da almeno 1 anno, non si evidenziava un aumento del rischio per nessun intervallo temporale.

Tra le utilizzatrici recenti, la variazione del rischio è stata circoscritta all'uso a breve termine ( $\leq 2$  anni): l'HR era di 1,54 (1,28-1,86) per le terapie intraprese entro 3 anni dall'inizio della menopausa e di 1,00 (0,68-1,47) per i trattamenti a breve termine iniziati successivamente.

Questo andamento non è stato osservato tra le utilizzatrici di estroprogestinici per brevi periodi. I trattamenti a breve termine con estrogeni+diidrogesterone sono stati, invece, associati ad un aumento del rischio al limite della significatività statistica [HR 1,44 (0,99-2,09)] per intervalli temporali  $\leq 3$  anni.

L'uso di estrogeni combinati con altri progestinici per brevi periodi di tempo è stato associato ad un HR pari a 1,89 (1,53-2,34) per intervalli temporali  $\leq 3$  anni ed HR di 1.02 (0,59-1,78) per intervalli maggiori. Quando queste ultime terapie venivano utilizzate per  $>2$  anni, i valori di HR osservati erano intorno a 2, per qualsiasi intervallo temporale.

Infine, tra le donne che iniziavano la TOS subito dopo l'inizio della menopausa, trend significativi di aumento del rischio in funzione dell'aumento della durata del trattamento sono stati osservati per l'uso recente di estrogeni + progesterone, ma non per l'uso di estrogeni associati a diidrogesterone o altri progestinici.

Uno dei limiti dello studio consiste nel fatto che i dati sull'uso della TOS sono stati auto-riportati e che quindi possono essere affetti da "recall bias". Un altro errore potrebbe essere presente a livello dello screening, poiché è noto che le utilizzatrici di terapie ormonali vengono sottoposte più frequentemente a mammografia rispetto alle non utilizzatrici. Infine il numero dei casi di cancro al seno è risultato molto limitato, riducendo così in alcuni sottogruppi la possibilità di individuare associazioni significative o variazioni nei valori di HR.

I risultati dell'analisi suggeriscono che, tra le utilizzatrici recenti di alcune terapie sostitutive estroprogestiniche, il tempo di inizio del trattamento modula il rischio di cancro al seno: l'uso a breve termine ( $\leq 2$  anni) è stato associato ad un aumento significativo del rischio (con l'eccezione di TOS contenenti progesterone), qualora la terapia veniva intrapresa entro tre anni dall'inizio della menopausa, ma non successivamente.

L'uso della TOS per periodi di durata maggiore ( $>2$  anni) è stato associato ad un aumento del rischio di cancro al seno, per qualunque intervallo temporale tra l'insorgenza della menopausa e l'inizio del trattamento.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea alcune criticità. Dai risultati dell'analisi, si evince che le donne trattate con la TOS subito dopo l'inizio della menopausa presentavano, approssimativamente, un rischio di cancro al seno  $>50\%$  rispetto a quello individuato nelle non utilizzatrici, anche quando la terapia veniva impiegata per periodi inferiori a 2 anni.

Le donne che iniziavano la TOS a maggiore distanza dalla menopausa non mostravano aumento del rischio, a meno che i tempi di trattamento non fossero superiori ai 2 anni. Questo andamento dell'aumento del rischio non è stato osservato nelle donne trattate con terapie a base di estrogeni+progesterone; bisogna, però, considerare che il numero di eventi individuati in donne che hanno iniziato la terapia entro 3 anni dall'ultimo periodo mestruale e per periodi  $<2$  anni era piuttosto limitato (n=23).

Inoltre, il rischio di cancro al seno aumentava comunque quando la durata d'uso della TOS, iniziata subito dopo l'insorgenza della menopausa, superava i 5 anni.

Questo report supporta quanto previsto delle attuali linee-guida per la pratica clinica che suggeriscono di utilizzare le terapie estro-progestiniche a breve termine per il sollievo dei sintomi vasomotori della menopausa. I risultati, però, non sono del tutto generalizzabili ad altre popolazioni, in quanto le formulazioni di estroprogestinici inserite nell'analisi ed utilizzate in Francia differiscono notevolmente da quelle usate più comunemente negli Stati Uniti.

Bisognerebbe inoltre considerare che alcune donne potrebbero utilizzare in alternativa i cosiddetti ormoni naturali, molto pubblicizzati dai media, nella convinzione errata che, non essendo di natura sintetica, presentino un margine di sicurezza maggiore.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.



**Parole chiave:** TOS, cancro al seno, studio di coorte.

#### Riferimenti bibliografici

Fournier A et al. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009; 10.1200/JCO.2008.21.6432.  
Bernstein L et al. Combined hormone therapy at menopause and breast cancer: a warning-short-term use increases risk. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 10.1200/JCO.2009.23.9988.

### Vareniclina e comportamenti suicidari: uno studio di coorte basato sui dati del General Practice Research Database

A cura della Dott. ssa Maria Silvia Gagliostro

L'uso di vareniclina, farmaco per la disassuefazione dal fumo autorizzato nel Regno Unito dal settembre 2006, sta destando crescenti preoccupazioni perché sembra essere associato ad un aumento del rischio di suicidio. Dal 2007 in poi, l'Agenzia regolatoria britannica e quella statunitense hanno pubblicato diverse comunicazioni in merito.

Entro il giugno 2008, nel Regno Unito, più di mezzo milione di pazienti ha ricevuto prescrizioni di vareniclina e il tasso di eventi correlati al suicidio in seguito all'uso del farmaco è triplicato nei mesi successivi agli interventi regolatori, un fenomeno noto come "segnalazione stimolata". Nonostante il nesso causale non sia ancora stato confermato, fino ad aprile 2009 l'Agenzia regolatoria britannica ha ricevuto 14 segnalazioni di suicidi in pazienti trattati con vareniclina, il cui rapporto causale non è stato confermato.

L'obiettivo di questo studio di coorte è stato determinare se la vareniclina è associata ad un incremento del rischio di suicidio e di comportamenti suicidari rispetto ad un trattamento con bupropione o con la terapia sostitutiva con nicotina.

Lo studio, della durata di circa 2 anni (1 settembre 2006–31 maggio 2008) è stato condotto utilizzando i dati estratti dal GPRD (General Practice Research Database), una banca dati britannica che contiene informazioni demografiche, visite, prescrizioni, esiti provenienti da quasi 500 medici di medicina generale (circa 3.6 milioni di pazienti).

I criteri di inclusione dello studio erano: età  $\geq 18$  anni, almeno una prescrizione di vareniclina (durata del trattamento raccomandata 12 settimane), di bupropione (durata del trattamento raccomandata 7-9 settimane) o di terapia sostitutiva con nicotina (cerotto transdermico, inalatore, spray nasale, gomma da masticare, compressa sublinguale o pastiglia, durata del trattamento raccomandata variabile, range approssimativo 3-6 mesi).

I criteri di esclusione comprendevano: pazienti trattati con farmaci specifici per la cessazione del fumo per più di 2 volte rispetto alla durata raccomandata della terapia, pazienti la cui registrazione nel GPRD precedeva di almeno 365 giorni la data della prima prescrizione dei farmaci.

L'outcome primario era l'autolesionismo fatale o non fatale mentre quello secondario era rappresentato da pensieri suicidari e depressione, dove la diagnosi di depressione coincideva con l'inizio di una terapia antidepressiva.

La data di ingresso nella coorte è stata identificata con la data della prima prescrizione. Per ogni paziente sono state estratte dal database le informazioni relative a tutto il periodo di trattamento con i farmaci in studio e ai 3 mesi successivi rispetto all'ultima prescrizione.

I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi di esposizione (vareniclina, bupropione o terapia sostitutiva con nicotina) in funzione del primo farmaco prescritto nel periodo di follow-up.

Durante il periodo in studio, 80.660 pazienti hanno cominciato un nuovo ciclo di farmaci per la cessazione del fumo: il trattamento prescritto più di frequente era la terapia sostitutiva con nicotina (n=63.265; tempo di esposizione medio 15,5 settimane per persona), seguita da vareniclina (n=10973; 16,5 settimane) e da bupropione (n=6422; 13,7 settimane).

Durante il follow-up sono stati registrati 166 episodi di autolesionismo non fatale, 2 suicidi (entrambi nel gruppo di pazienti in terapia sostitutiva con nicotina) e 37 episodi di pensieri suicidari.

### **Autolesionismo e pensieri suicidari**

L'incidenza di eventi autolesionisti, standardizzata per età e sesso, è stata 533.1/100.000 anni-persona (95% CI 277.0-789.2) per la vareniclina, 498.7 (169.1-828.2) per il bupropione e 751.7 (627.4-876.0) per la terapia sostitutiva con nicotina.

Dopo aver controllato la presenza di possibili fattori di confondimento sono state riscontrate scarse evidenze di aumento del rischio di suicidio correlate all'uso di vareniclina (HR 1.12; 0.67-1.88) e di bupropione (HR 1.17; 0.59-2.32).

Il fattore di confondimento più forte direttamente correlato alla vareniclina era l'uso passato e corrente di antidepressivi. Non è stato rilevato alcun effetto sugli esiti in relazione all'età, al sesso, al momento della prescrizione o a pregresse patologie psichiatriche.

Nei modelli completamente aggiustati, rispetto alla terapia sostitutiva con nicotina la vareniclina è stata associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidari del 43% (da -47% a 285%) ma l'ampio intervallo di confidenza poteva essere riferibile ad evidenze di ampio effetto protettivo, assenza di effetto o eventi avversi.

### **Depressione**

Dei 64.296 pazienti che al basale non assumevano antidepressivi, il 3.5% (n=2244) è stato trattato con un antidepressivo durante il corso del follow-up. Anche in questo gruppo, fattori quali età e sesso non hanno influenzato i risultati. Pertanto la vareniclina, rispetto alla terapia sostitutiva con nicotina non è stata associata ad un aumento del rischio di sviluppare depressione (HR 0.88; 0.77-1.00).

### **Mortalità da tutte le cause**

Durante il periodo di follow-up sono stati registrati 208 decessi. In modelli aggiustati per sesso ed età rispetto alla terapia sostitutiva con nicotina, l'uso di vareniclina o di bupropione non è stato correlato ad un incremento di rischio di mortalità da tutte le cause (HR 0.26; 0.13-0.53 e 0.56; 0.26-1.19, rispettivamente).

Lo studio presenta alcuni limiti quali: potenza limitata, analisi circoscritta ai soli farmaci prescritti in medicina generale, differenze nelle caratteristiche di base o nel livello di dipendenza tra pazienti trattati con vareniclina e bupropione a seguito un fallimento del trattamento con terapia sostitutiva con nicotina e pazienti al primo trattamento con terapia sostitutiva con nicotina, possibile potenziamento del rischio di suicidio causato dalla prescrizione off-label di bupropione nel trattamento della depressione, presenza di fattori di confondimento non controllati, mancata reperibilità di alcuni certificati di morte con conseguente sottostima dei casi di suicidio.

Lo studio ha mostrato che non esistono evidenze chiare di un incremento del rischio di autolesionismo, pensieri suicidari o depressione in pazienti trattati con vareniclina rispetto ad altri trattamenti per la disassuefazione dal fumo.

**Conflitto di interesse:** lo studio ha ricevuto un finanziamento dall'Agenzia regolatoria britannica.

**Parole chiave:** vareniclina, suicidi e pensieri suicidari. studio di coorte.

**Riferimento bibliografico**

Gunnell D et al. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009; 339: b3805.

**Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in gravidanza e malformazioni congenite: uno studio di coorte basato sulla popolazione**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Fino al 2005, nella maggior parte degli studi sugli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) non era stata osservata un'associazione con le malformazioni maggiori, al contrario di evidenze più recenti che hanno rilevato un aumento della prevalenza di onfalocele, craniosinostosi e, soprattutto, di difetti cardiaci (*SIF-Farmaci in Evidenza n. 1, 2007 e n. 17, 2008*). Relativamente a questi ultimi, nel 2005 la FDA ha pubblicato un warning sul potenziale effetto teratogeno di paroxetina.

L'obiettivo di questo studio di coorte, condotto su un'ampia popolazione, era valutare l'associazione tra gli SSRI assunti durante il primo trimestre di gravidanza e le malformazioni maggiori.

Sono stati utilizzati i dati provenienti da quattro registri nazionali danesi: il registro delle nascite, il registro nazionale delle prescrizioni farmaceutiche, il database di fertilità e il registro nazionale ospedaliero. I registri sono stati collegati tra di loro attraverso l'uso di un codice unico di identificazione personale di 10 cifre assegnato a tutti i cittadini al momento della nascita.

Nel registro nazionale ospedaliero sono state incluse le informazioni su tutti i ricoveri ospedalieri e i contatti ambulatoriali della Danimarca dal 1° gennaio del 1996 al 31 Dicembre del 2005. Le malformazioni sono state codificate secondo la classificazione Eurocat (*Dolk H. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90:F355-8.*), mentre i difetti congeniti al cuore sono stati ulteriormente classificati secondo uno studio di Louik C et al. (*N Engl J Med 2007;356:2675-83*).

Sono state prese in considerazione solo le malformazioni rilevate alla nascita o nel primo anno di vita. Per indagare le possibili differenze nei tempi di diagnosi sono state effettuate ulteriori analisi interrotte dopo due anni di indagine.

La finestra di esposizione comprendeva l'intervallo da 28 giorni prima a 112 giorni dopo l'inizio della gestazione. L'esposizione è stata definita come  $\geq 2$  rimborsi di un SSRI in questo periodo di tempo (codici ATC N06AB). Nelle analisi successive sono state incluse le donne con un solo rimborso nella finestra di esposizione.

Sono state escluse le donne con qualsiasi rimborso di insulina o farmaci antipertensivi in un periodo di tre mesi precedenti l'inizio previsto della gestazione e quelle con un qualsiasi rimborso durante la finestra di esposizione ad altri farmaci psicotropi, come gli antiepilettici, gli antipsicotici e gli ansiolitici. Gli antidepressivi diversi dagli SSRI, come i triciclici e la venlafaxina, sono stati esclusi dalle analisi principali ma sono stati inclusi in quelle successive di sensibilità.

La coorte finale era costituita da 496.881 bambini nati vivi; per questi bambini, 1370 madri hanno avuto  $\geq 2$  rimborsi per SSRI nella finestra temporale in oggetto. Queste gravidanze sono state considerate come casi di esposizione.

La prevalenza combinata delle malformazioni maggiori (OR 1,21; 95% CI 0,91-1,62) o non cardiache (OR 1,12; 0,79-1,59) non era significativamente più elevata tra i bambini esposti. L'impiego materno degli SSRI è stato, invece, associato ad un incremento della prevalenza di difetti del setto cardiaco (OR 1,99; 1,13-3,53).

Nessuno specifico SSRI è stato significativamente associato con le malformazioni maggiori totali o non-cardiache. L'aumento della prevalenza dei difetti del setto cardiaco è stato dimostrato per i

bambini nati da donne che avevano assunto sertralina (OR 3,25; 1,21-8,75) o citalopram (OR 2,52; 1,04-6,10) ma non fluoxetina (OR 1,34; 0,33-5,41).

Tra i 299 esposti alla paroxetina è stata rilevata una sola malformazione del setto cardiaco (OR cruda 0,76). Il rimborso >1 SSRI durante la finestra di esposizione è stato associato a malformazioni cardiache (OR 3,42; 1,40-8,34), in particolare a difetti del setto (OR 4,70; 1,74-12,7).

Nelle donne per le quali non risultava l'impiego di antidepressivi, nell'1,2% è stato osservato il rimborso di una prescrizione di farmaci psicotropi rispetto al 16% delle donne a cui era stato prescritto 1 SSRI. Le stime sono rimaste praticamente invariate; tuttavia, quando queste donne sono state incluse nelle analisi, l'impiego degli SSRI era ancora associato a difetti del setto cardiaco (OR 2; 1,41-2,85).

Il numero di donne con  $\geq 2$  prescrizioni di triciclici o di venlafaxina era troppo limitato (n=84 e n=91, rispettivamente). per potere essere incluso nell'analisi.

In termini assoluti, le differenze nella prevalenza di difetti alla nascita erano molto limitate. I difetti del setto cardiaco sono stati rilevati in 12 (0,9%) bambini nati da donne che avevano ricevuto  $\geq 1$  rimborso di SSRI, in 4 (2,1%) bambini di madri esposte a >1 tipo di SSRI (2,1%) e in 2315 (0,5%) figli di donne non esposte.

La prevalenza dei difetti del setto cardiaco tra i bambini esposti ad uno specifico SSRI è stata lo 0,6% per la fluoxetina, l'1,1% per il citalopram e l'1,5% per la sertralina.

La prevalenza dei difetti del setto cardiaco, quindi, è stata 0,4 punti percentuali maggiore per i bambini di donne con  $\geq 1$  rimborso di SSRI rispetto alla non esposizione, corrispondente ad un NNH (Number Needed to Harm) pari a 246. L'NNH per i bambini nati da donne che hanno ricevuto un rimborso per più di un tipo di SSRI era di 62.

In questa coorte basata sulla popolazione la prevalenza dei difetti cardiaci del setto è risultata maggiore nei bambini nati da donne che avevano ricevuto una prescrizione di un SSRI nel primo trimestre di gravidanza.

Sertralina e citalopram, ma non paroxetina o fluoxetina, sono stati associati a difetti del setto cardiaco, anche se l'associazione maggiore è stata osservata in seguito ad esposizione a >1 tipo di SSRI.

Non è stata rilevata alcuna correlazione tra SSRI e malformazioni non cardiache.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che, a differenza di evidenze precedenti, questo studio ha rilevato un aumento del rischio di difetti del setto cardiaco con citalopram e sertralina ma non con paroxetina e fluoxetina. Inoltre, al contrario di due precedenti studi statunitensi caso-controllo di ampie dimensioni (Louik C et al. *N Engl J Med* 2007; 356: 2675-83. Alwan S et al. *N Engl J Med* 2007; 356: 2684-92), non è stata rilevata alcuna associazione con anencefalia, onfalocela, craniosinostosi o con difetti del tratto di efflusso del ventricolo destro.

La mancanza di coerenza dei risultati dei diversi studi, molto probabilmente dovuta alla differenza tra i disegni, rende difficile applicare gli esiti su malformazioni e farmaci specifici nella pratica clinica.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla ditta farmaceutica Lundbeck e da diverse fondazioni o università danesi. L'autore dell'editoriale ha ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche comprese quelle produttrici di SSRI.

**Parole chiave:** SSRI, gravidanza, malformazioni congenite.

**Riferimenti bibliografici**

Pedersen LH et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b3569.

Chambers C. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital malformations. *BMJ* 2009; 339: 703-04.

**Incidenza e cause delle lesioni cutanee eparina-indotte**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'eparina è utilizzata come anticoagulante da oltre 60 anni. Gli eventi avversi noti dell'eparina comprendono emorragie, osteoporosi, perdita di capelli e trombocitopenia di tipo immune e non immune. I dati disponibili sull'incidenza e sulle cause delle lesioni cutanee da eparina sono limitati. Dato l'incremento dei report di lesioni cutanee eparina-indotte e l'importanza di una corretta diagnosi dell'evento, l'obiettivo di questo studio era determinarne l'incidenza.

Durante un periodo di 12 mesi (aprile 2007-febbraio 2008) sono stati arruolati i soggetti in terapia anticoagulante per via sottocutanea presso un ospedale tedesco (Johann Wolfgang Goethe University, Francoforte). I criteri di inclusione comprendevano età  $\geq 18$  anni e precedente trattamento con eparina non frazionata o a basso peso molecolare per via sc per un minimo di 7 giorni.

Sono stati esclusi i pazienti con una storia di trombocitopenia indotta da eparina o di reazioni allergiche da eparina di tipo I o IV.

Per ciascun paziente sono stati registrati età, sesso, precedenti esposizioni ad anticoagulanti per via sottocutanea. Nel caso di pazienti di sesso femminile, è stato inoltre registrato un eventuale stato di gravidanza o l'assunzione di contraccettivi ormonali.

È stato effettuato un esame clinico dei siti di iniezione dell'anticoagulante, così come un esame della cute di tutto il corpo. Se necessario, venivano eseguite ulteriori procedure diagnostiche, comprese biopsia cutanea per la colorazione ematosilina-eosina, monitoraggio della conta piastrinica, test di attivazione piastrinica indotta da eparina, dosaggio ELISA per rilevare anticorpi antiplatelet-factor 4/heparin.

Nelle biopsie è stata valutata la presenza di spongiosi e di infiltrazione leucocitaria ad indicare una reazione di ipersensibilità di tipo ritardato. La trombocitopenia veniva diagnosticata quando i vasi del derma erano occlusi.

I test allergici venivano eseguiti a partire da 6 settimane dopo la risoluzione delle lesioni da sospetta reazione di ipersensibilità ritardata.

L'età media dei 320 pazienti inclusi era di 60,1 anni ed entrambi i sessi erano ugualmente rappresentati. La durata mediana della terapia con eparine era di 9 giorni, somministrate nel 62,8% dei pazienti come profilassi e nel 36,3% come trattamento. Il restante 0,9% inizialmente era in profilassi e in seguito in trattamento.

La maggior parte dei pazienti riceveva enoxaparina (59,7%) o nadroparina (30,9%). Pochi pazienti hanno ricevuto certoparina (non in commercio in Italia), tinzaparina, dalteparina o eparina non frazionata per via sc.

Sul totale dei 320 pazienti arruolati, l'incidenza di lesioni cutanee eparina-indotte è stata del 7,5% (n=24; 95% CI 4,7-10,6%). Tali lesioni erano per lo più rappresentate da piccole placche eczematose al sito di iniezione. In alcuni casi, sono state osservate lesioni più diffuse e alcuni pazienti avevano reazioni eritematose generalizzate pruriginose.

Sulla base dei risultati dell'esame clinico, le reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato sono state identificate come la causa più probabile in tutti i 24 pazienti, dei quali uno solo ha ricevuto la diagnosi di trombocitopenia eparina-indotta di tipo immunomediato.

I possibili fattori di rischio per le lesioni cutanee eparina-indotte comprendevano: età >60 anni, sesso femminile (OR 3; 1,1-8,8), BMI >25 (OR 4,6; 1,7-15,3), durata della terapia >9 giorni (OR 5,9; 1,9-26,3).

A fronte di un'incidenza attesa di reazioni cutanee eparina-indotte del 2%, i valori ottenuti in questo studio sono di gran lunga maggiori (7,5%). I risultati dello studio, quindi, dovrebbero rendere i medici consapevoli del fatto che i pazienti in terapia con eparine per via sottocutanea abbiano un'alta probabilità di sviluppare una ipersensibilità cutanea di tipo ritardato. Pertanto, sarebbe consigliabile l'ispezione di routine della sede di iniezione dell'eparina, in particolare per i pazienti che presentano i fattori di rischio identificati.

Le lesioni cutanee eparina-indotte sono relativamente comuni, sono caratterizzate da fattori di rischio identificabili e, in genere, sono causate da reazioni di ipersensibilità ritardata (di tipo IV).

Un limite dello studio è stato quello di aver testato la trombocitopenia solo in pazienti con lesioni cutanee eparina-indotte. Nel campione esaminato è stato osservato solo 1 caso di ipersensibilità di tipo ritardato e di trombocitopenia eparino-indotta immuno-mediata. Questi due eventi dovrebbero essere interpretati come condizioni indipendenti piuttosto che associate tra loro.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** eparine, lesioni cutanee, reazioni di ipersensibilità/trombocitopenia.

#### Riferimento bibliografico

Schindewolf M et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. CMAJ. 2009; 181: 477-81.

#### **Nortriptilina e gabapentin, da soli o in associazione nel trattamento del dolore neuropatico: un RCT in crossover e in doppio cieco**

A cura della Dott.ssa Simona Ruggero

Gabapentin e nortriptilina sono tra i farmaci con il migliore profilo terapeutico impiegati nel trattamento di prima linea del dolore neuropatico. Tuttavia, quando somministrati in monoterapia, le dosi massime tollerate di questi farmaci raramente riducono il dolore di più del 60% e determinano il sollievo dai sintomi solo nel 40-60% dei pazienti a causa di un'efficacia incompleta e di effetti collaterali dose-limitanti.

L'obiettivo di questo studio era valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione di gabapentin con nortriptilina rispetto alle monoterapie nel trattamento del dolore neuropatico, comprese la polineuropatia diabetica e la nevralgia post-erpetica.

Il trial, in crossover, in doppio cieco, randomizzato e controllato ha arruolato pazienti trattati presso un ospedale universitario canadese dal 5 novembre 2004 al 13 dicembre 2007.

I principali criteri di inclusione comprendevano: polineuropatia diabetica, nevralgia post-erpetica, grado di dolore giornaliero  $\geq 4$  (secondo una scala da 0-10) per almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, concentrazioni di ALT e AST >120% e di creatinina serica >150% rispetto ai limiti normali.

I criteri di esclusione erano: neuropatia ereditaria o attribuibile ad altre cause, malattie sistemiche, neuropatia autonoma cardiovascolare, ipotensione posturale, sedazione o atassia dovuta a farmaci concomitanti o ad altre cause, sintomi urinari attribuibili ad ipertrofia prostatica benigna, disturbi psichiatrici, ipersensibilità ai farmaci in studio, coesistenza di patologie in grado di provocare un dolore grave quanto quello neuropatico.



Un totale di 56 pazienti è stato randomizzato in tre bracci: gabapentin 400 mg, nortriptilina 10 mg e gabapentin 400 mg+nortriptilina 10 mg secondo un disegno in crossover, per 6 settimane. Durante ciascun periodo di trattamento la dose somministrata veniva aumentata progressivamente fino alla massima dose tollerata; un washout di sette giorni precedeva il passaggio ad ogni nuovo trattamento.

Trattamenti precedenti con pregabalin o gabapentin e antidepressivi triciclici sono stati interrotti almeno 1 settimana prima dell'inizio del trial, mentre era consentito l'uso concomitante di oppioidi, FANS o paracetamolo.

L'outcome primario dello studio era l'intensità del dolore (mediante una scala numerica da 0 a 10) misurato 3 volte/die la cui media veniva presa per i 7 giorni alla massima dose tollerata.

Tra gli outcome secondari vi erano: la massima dose tollerata dei farmaci in studio, le concentrazioni sieriche, *brief pain inventory*, dolore notturno riferito dal paziente (scala 0-10), versioni brevi del questionario sul dolore di McGill (SF-MPQ) e del *36-item general health survey* (SF-36).

Dei 56 pazienti randomizzati, il 71% era affetto da polineuropatia diabetica e il 29% da neuropatia post-erpetica. L'analisi di efficacia si è basata sui 47 soggetti che hanno completato almeno due periodi di trattamento.

Rispetto a un valore basale di intensità del dolore di 5.4 (95% CI 5.0-5.8), la terapia di associazione ha ridotto il dolore a valori di 2.3 (1.8-2.8) rispetto a 3.2 (2.5-3.8) con gabapentin ed a 2.9 (2.4-3.4) con nortriptilina ( $p=0,001$  e  $p=0,02$  per il confronto con le monoterapie con gabapentin e nortriptilina).

Mentre nei pazienti con polineuropatia diabetica, la riduzione del dolore è stato significativamente maggiore con l'associazione rispetto alle monoterapie con gabapentin e nortriptilina ( $p=0,09$  e  $p=0,018$ , rispettivamente), nei soggetti con nevralgia post-erpetica la differenza tra le terapie non è risultata significativa ( $p=0,054$ ).

Per quanto riguarda gli outcome secondari, le massime dosi tollerate di nortriptilina e di gabapentin erano significativamente più basse come trattamento combinato rispetto alle monoterapie ( $p=0,0006$  e  $p=0,0009$ ). Le differenze tra le concentrazioni sieriche della terapia di associazione e le monoterapie non hanno determinato alcuna differenza nell'effetto.

I punteggi del *brief pain inventory* hanno indicato che i disturbi del sonno erano più lievi con il trattamento combinato rispetto alle monoterapie. Per quanto riguarda l'interferenza del dolore con l'umore, il trattamento combinato era vantaggioso rispetto alla nortriptilina ma non al gabapentin.

Il trattamento combinato non sembrava essere superiore a ciascun farmaco assunto singolarmente per quanto riguarda l'interferenza del dolore sulla qualità della vita.

Alla massima dose tollerata, l'evento avverso più comunemente riportato è stato la secchezza delle fauci di grado moderato-severo più frequente con la terapia di associazione e con nortriptilina rispetto al gabapentin. Altri eventi avversi più frequenti con l'associazione rispetto alle monoterapie sono stati fatigue, insonnia, atassia.

Alla massima dose tollerata il peso corporeo medio era significativamente più basso tra i trattati con nortriptilina che con gabapentin o con la terapia di associazione.

I risultati dello studio hanno dimostrato che il trattamento combinato gabapentin+nortriptilina, alle massime dosi tollerate, sembra essere più efficace delle rispettive monoterapie. Tali risultati non possono essere generalizzati a tutte le combinazioni antidepressivi + anticonvulsivanti e ulteriori studi saranno necessari per identificare le associazioni più vantaggiose nel controllo del dolore neuropatico.

Nel commento che accompagna lo studio, viene sottolineato che il trial ha valutato l'associazione di due farmaci che, nella pratica clinica, vengono somministrati come trattamento sequenziale e che questo tipo di studi è raro anche perché non ha utilizzato il placebo.

Lo studio, comunque, non è stato in grado di stabilire se nortriptilina è superiore a gabapentin; alla luce delle lievi differenze nel profilo di sicurezza entrambi i farmaci possono essere raccomandati come prime linee di trattamento per il dolore neuropatico (\*).

(\*). Le indicazioni terapeutiche autorizzate in Italia di nortriptilina non comprendono il trattamento del dolore neuropatico (uso off-label).

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dell'articolo e del commento hanno ricevuto onorari per consulenze da parte della ditta produttrice di gabapentin.

**Parole chiave:** dolore neuropatico, gabapentin, nortriptilina, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Gilron I et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374: 1252-61.

Jensen TS, Finnerup NB. Neuropathic pain treatment: a further step forward. *Lancet* 2009; 374: 1218-19.

### Effetti renali di aliskiren in confronto e in combinazione con irbersartan in pazienti con diabete di tipo 2, ipertensione e albuminuria

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Il trattamento fondamentale per la nefropatia diabetica iniziale e avanzata consiste nel blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) e, per i pazienti con diabete di tipo 2 (DT2), i sartani sono considerati il trattamento standard.

L'aliskiren, un inibitore della renina approvato per il trattamento dell'ipertensione, offre un nuovo meccanismo di blocco del sistema RAA agendo sulla tappa limitante. Poiché è stato mostrato che il farmaco esercita potenziali effetti renoprotettivi in pazienti con DT2 e albuminuria, lo studio, in doppio cieco, randomizzato di tipo crossover e contro placebo, ha confrontato l'effetto antiproteinurico delle dosi massime raccomandate dell'aliskiren, dell'irbersartan, in monoterapia e in combinazione, in pazienti con DT2 e albuminuria. Inoltre, ha valutato l'impatto dei trattamenti sui componenti del sistema RAA, su biomarker d'infiammazione, di disfunzione endoteliale e sul rischio cardiovascolare.

I partecipanti sono stati reclutati dallo Steno Diabetes Center (Danimarca) e, dopo un washout di 1 mese, sono stati randomizzati a aliskiren 300 mg/die, irbersartan 300 mg/die, la combinazione dei 2 farmaci alle stesse dosi o placebo, per 2 mesi.

I criteri d'inclusione erano: DT2 (secondo l'OMS), età 30–80 anni, velocità di escrezione urinaria dell'albumina (VEUA) >300 mg/24 h, ipertensione (>135/85 mmHg), velocità di filtrazione glomerulare (VFG) >40 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>. Criteri di esclusione erano: malattie cardiovascolari maggiori (entro 6 mesi), insufficienza cardiaca (classi NYHA II-IV), HbA1c >11% e storia di cancro.

Durante tutto lo studio, per prevenire aumenti della pressione e ritenzione di fluidi, è stata prescritta furosemide a lento rilascio (dose media 109 mg/24 h).

Per ridurre il rischio d'ipotensione o di drastico aumento della pressione associati alla sostituzione del placebo con i farmaci in combinazione, o viceversa, nei primi 14 giorni dei periodi di trattamento i pazienti hanno assunto aliskiren 150 mg/die.

Negli ultimi 3 giorni di ogni periodo di trattamento sono stati raccolti 3 campioni consecutivi giornalieri di urina per il calcolo della media geometrica della VEUA. L'ultimo giorno di ciascun

periodo di trattamento è stata determinata la VFG ed è stata monitorata la pressione arteriosa nelle 24 h. Sia al basale sia al termine dei periodi di trattamento sono stati misurati gli effetti sui componenti del sistema RAA (es. l'*immunoreactive plasma renin concentration*, ir-PRC; la *high-sensitivity plasma renin activity*, hs-PRA; i livelli di angiotensina I e di angiotensina II) e su *biomarker* d'infiammazione e di disfunzione endoteliale (es. i livelli della *high-sensitivity C-protein*, hs-CRP; *serum soluble intracellular adhesion molecole-1* e fibrinogeno).

L'obiettivo primario è stato valutare gli effetti dei differenti trattamenti sull'albuminuria in confronto al placebo. Gli obiettivi secondari erano gli effetti sulla pressione arteriosa nelle 24 h, sulla VFG, sui *biomarker* considerati e sui componenti del sistema RAA.

Dei 32 pazienti randomizzati, 26 sono stati considerati per l'analisi. All'arruolamento le caratteristiche della coorte erano: età circa 60 anni, 77% maschi, BMI medio  $32,7 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1C media  $8,2 \pm 1,3\%$ , VEUA media 275 mg/24 h e pressione arteriosa sistolica/diastolica media nelle 24 h  $141/74 \pm 12/7$  mmHg.

Nel braccio placebo la VEUA media è risultata 258 (84 – 2361) mg/24 h; le pressioni arteriose medie nelle 24 h,  $140/73 \pm 15/8$  mmHg; la VFG,  $89 \pm 27$  ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>.

Rispetto al placebo, la monoterapia con l'aliskiren o con l'irbesartan ha significativamente diminuito la VEUA, rispettivamente del 48% (CI 95% 27 – 62; P<0,001) e del 58% (27 – 62; p<0,001 rispetto al placebo); il trattamento in combinazione ha diminuito la VEUA del 71% (59 – 79; p<0,001 rispetto al placebo; p<0,001 rispetto all'aliskiren in monoterapia; p=0,028 rispetto all'irbesartan in monoterapia). In confronto al placebo la clearance frazionata dell'albumina è stata ridotta del 46% (p=0,021), del 56% (p=0,002) e del 67% (p=0,001) dal trattamento con l'aliskiren, l'irbesartan e la combinazione dei due farmaci, rispettivamente.

Rispetto al placebo le pressioni arteriose medie nelle 24 h sono state diminuite di 3/4 mmHg (n.s./p=0,009), 12/5 mmHg (p<0,001/p=0,002) e 10/6 mmHg (p<0,001/p<0,001), dal trattamento con l'aliskiren, l'irbesartan e la combinazione dei due farmaci, rispettivamente. È stata rilevata una correlazione tra il cambiamento delle pressioni arteriose medie nelle 24 h e quella dell'albuminuria (p=0,039). Rispetto al placebo, la VFG è stata diminuita di 4,6 (CI 95% 8,8 – 0,3) ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> (p=0,037) dall'aliskiren, 8,0 (12,3 – 3,6) ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> (p=0,001) dall'irbesartan e di 11,7 (15,9 – 7,4) ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> (p<0,001) dalla combinazione dei due farmaci.

In confronto al periodo di assunzione del placebo, la monoterapia con l'aliskiren ha significativamente diminuito la hs-PRA (87%; p<0,001), i livelli dell'angiotensina I (75%; p<0,001) e quelli dell'angiotensina II (52%; p<0,001). La monoterapia con l'irbesartan ha prodotto effetti opposti.

Quando i due farmaci sono stati assunti in combinazione, gli effetti del sartano sono stati controbilanciati da quelli dell'inibitore della renina: rispetto all'irbesartan da solo, i valori del h-PRA, dell'angiotensina I e dell'angiotensina II sono stati ridotti del 88%, del 78% e del 56%, rispettivamente. In confronto al placebo, l'ir-PRC è aumentata del 279%, del 178% e del 1068% durante la terapia con aliskiren, irbesartan e la combinazione dei due farmaci, rispettivamente. Il trattamento con l'aliskiren, sia in monoterapia sia in combinazione, ha diminuito l'attività renina-specifica, rispettivamente al 3% e al 4% di quella misurata durante il trattamento con placebo; al contrario, la monoterapia con l'irbesartan l'ha aumentata del 52%. Una significativa correlazione tra la diminuzione dell'albuminuria e l'aumento dell'ir-PRC è emersa per la combinazione dei farmaci ( $r^2=0,597$ , p=0,0001). In confronto al periodo di assunzione del placebo, i valori del hs-CRP sono diminuiti del 35% sia durante la monoterapia con aliskiren (p<0,047) sia durante quella con l'irbesartan (p<0,043). Altri cambiamenti significativi rispetto al periodo di assunzione del placebo, sono stati la diminuzione del livello della *soluble intracellular adhesion molecole-1* (6%; p=0,017) durante il periodo di terapia combinata, e del fibrinogeno (7%; p=0,037) durante il trattamento con aliskiren.

Gli eventi avversi più frequenti sono stati le infezioni urinarie (4 pazienti), le polmoniti (3 pazienti) e la tosse (3 pazienti). Durante la terapia combinata è stata rilevata ipomagnesemia e anemia in 2 pazienti; rispetto alle monoterapie, la terapia combinata è stata associata ad un aumento della kaliemia (0,2 mM;  $P=0,036$ ). Sono stati registrati 2 decessi sospettati non essere correlati a nessuno dei farmaci in studio.

Nei pazienti con DT2 e albuminuria la combinazione dell'aliskiren con l'irbesartan è risultata più antiproteinurica rispetto alle monoterapie. L'effetto sinergico osservato sull'ir-PRC suggerisce un maggiore grado di blocco del sistema RAA intrarenale durante il trattamento combinato.

Limiti dello studio sono la piccola dimensione della coorte e la breve durata dei trattamenti. Studi in corso indirizzati a valutare la mortalità e la morbilità forniranno ulteriori informazioni sull'effetto del blocco con l'aliskiren del sistema RAA.

**Parole chiave:** aliskiren e irbesartan, effetti renali, RCT.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dall'azienda produttrice di aliskiren e gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

#### **Riferimento bibliografico**

Persson et al. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care* 2009;32:1873-9.

---

### *- Dispositivi medici in evidenza -*

---

#### **Minimizzare le infezioni associate all'uso di catetere venoso centrale**

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

Nelle unità di terapia intensiva neonatali (NICU) i neonati prematuri sono esposti ad un elevato rischio di infezione associata all'uso di cateteri venosi centrali (CRBSI). L'infezione si sviluppa attraverso diversi meccanismi tra cui contaminazione del catetere da parte della flora microbica della cute, migrazione di batteri all'interno della cannula, trasferimento di batteri nel raccordo durante l'inserimento del catetere, contaminazione del tubo di connessione del catetere o contagio da altro sito di infezione.

Le CRBSI si presentano con un tasso medio di 3.8–11.3 casi per ogni 1000 cateteri-giorno nelle IUC neonatali e pediatriche. È stato dimostrato che personale dedicato alla terapia intravenosa (IV) con adozione sistematica di procedure di inserzione e monitoraggio giornaliero del dispositivo può limitare le complicazioni associate a CRBSI.

Nella Special Care Nursery (NICU di III livello; 125 posti letto; >500 cateteri centrali periferici inseriti nell'anno 2007) del Northside Hospital (Atlanta, Georgia) è stato iniziato uno studio in collaborazione con il Vermont Oxford Network National Evidence-Based Quality Improvement Collaborative for Neonatology (VON NICQ) per sviluppare o iniziare un'attività di controllo e miglioramento delle procedure, volte a minimizzare le infezioni nei neonati, che portasse ad una riduzione delle infezioni da CRBSI pari al 50% in 12 mesi.

Gli interventi adottati sono stati: 1) l'adozione di una squadra dedicata, specializzata e responsabile della gestione e monitoraggio continuo dei cateteri centrali periferici (PICC), costituita da 8 membri

e diretta da un clinico che verifica le prestazioni e l'aderenza alle procedure; 2) valutazione giornaliera del catetere e presenza di kit preconfezionati per medicazione, bendaggio o sostituzione del catetere contenenti il materiale sterile (mascherina, guanti sterili, antisettico, forbici cerotto trasparente semipermeabile (3M Tegaderm), cateteri, linee centrali, aghi cannula etc.); 3) presenza del manuale contenente le procedure basate sull'evidenza per la gestione di accessi vascolari centrali.

Secondo l'Institute for Healthcare Improvement (IHI) le istruzioni operative chiave che devono essere presenti sono quelle per a) igiene delle mani (secondo l'OMS, il lavaggio delle mani deve avvenire prima e dopo il contatto col paziente, prima di iniziare una procedura in asepsi, dopo il rischio di esposizione a fluidi corporei, dopo rimozione dei guanti, dopo il contatto con l'ambiente circostante il paziente) su cui il personale sanitario dedicato all'inserzione e monitoraggio giornaliero di cateteri centrali periferici (PICC) è sottoposto a verifica mensile; b) uso di antisettico per la cute. Clorexidina al 2% (CHG) o iodio-povidone o bendaggi imbevuti di CHG sono consigliati per neonati di età gestazionale  $\geq 28$  settimane o di età  $\geq 10$  giorni. Per neonati di età inferiore si consiglia lo iodio-povidone. In ogni caso è doveroso rimuovere l'antisettico con H<sub>2</sub>O sterile o soluzione salina alla fine dell'intervento per prevenire l'assorbimento o l'insorgenza di dermatite da contatto nel paziente; c) adozione di precauzioni per ottenere la massima barriera sterile (MSBPs) allestendo un carrello per PICC contenente il materiale sterile necessario per l'inserimento del catetere centrale e l'applicazione delle procedure richieste dall'IHI. La MSBPs è inoltre assicurata dall'impiego di 4-5 panni sterili di stoffa utili a coprire il neonato dalla testa ai piedi lasciando una piccola apertura per l'intervento di inserzione del catetere; d) selezione del sito ottimale per il cateterismo, e) valutazione giornaliera della necessità dell'accesso centrale.

Infine, con la creazione di un programma specifico sono state adottate procedure potenzialmente migliori (PBPs) in accordo con il VON NICQ continuamente monitorate per: a) la standardizzazione dell'assemblaggio dei CRBSI e le relative tecniche di cateterismo; b) ridurre la contaminazione della linea centrale e del raccordo del catetere durante prelievi di sangue, somministrazione di terapia IV direttamente o con pompa a siringa, durante la sostituzione di liquidi da infusione IV.

In conclusione, la collaborazione del personale sanitario con il VON NICQ ha determinato una riduzione  $>50\%$  di CRBSI grazie all'adozione di rigide procedure e un minor dolore ai neonati perché la presenza del CRBSI ha evitato iniezioni venose multiple.

Tale studio dimostra che un'educazione continua insieme ad una stretta sorveglianza sull'applicazione di rigide procedure è necessaria per assicurare un esito positivo nella cura dei neonati prematuri.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** catetere venoso centrale, infezioni sistemiche, neonati.

#### Riferimento bibliografico

Cooley K, Grady S. Minimizing catheter-related bloodstream infections. *Adv Neonatal Care* 2009; 9: 209-26.

#### Analisi della dinamica di trasporto del farmaco somministrato con un catetere venoso centrale pediatrico: quantificazione del ritardo nel raggiungimento delle dosi desiderate

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

I pazienti pediatrici nelle Unità di Terapia Intensiva e nelle sale operatorie ricevono spesso farmaci in infusione continua attraverso cateteri venosi centrali. I dispositivi attualmente disponibili



generalmente forniscono solo una o due vie, e spesso solo una di queste è disponibile per la somministrazione simultanea di più farmaci, rendendo necessario l'uso di un veicolo che mantenga l'apertura della via e faciliti variazioni di dosaggio.

Scopo di questo studio è stato valutare il trasporto di un farmaco attraverso un catetere venoso centrale di comune uso pediatrico, con una velocità di flusso rappresentativa di quella adottata in Unità di Terapia Intensiva pediatriche o neonatali. L'obiettivo principale è stato determinare come la velocità di flusso utilizzata in pediatria si combini con il volume morto di un catetere pediatrico standard, influenzando sia la comparsa che la scomparsa del profilo di trasporto del farmaco somministrato per infusione continua. Sono state confrontate condizioni che mimano nuove infusioni e la ripresa di una infusione interrotta a due differenti velocità di flusso totale. Infine, è stato valutato il contributo delle caratteristiche di start-up del sistema di infusione al profilo complessivo del modello di trasporto del farmaco in questo sistema.

A tal scopo è stato utilizzato un catetere di 8 cm, 4F a due vie, collegando, a mezzo di un idoneo connettore a Y, due siringhe da 60 mL, una contenete soluzione salina come veicolo e una contenente blu di metilene (0,1 mg/mL) come modello di farmaco somministrato a flusso costante di 0,5 mL/h. Il volume trasportato è stato raccolto ogni minuto per l'analisi quantitativa, il trasporto del farmaco ( $\mu\text{g}/\text{min}$ ) è stato calcolato sulla base della velocità di flusso nota. Sono stati confrontate due velocità di flusso, 2 mL/h e 12 mL/h, per mimare il volume di trasporto a un bambino di 3 kg e il priming del connettore Y per mimare la ripresa di una infusione interrotta vs il non priming, per mimare una nuova infusione. La performance allo start-up del sistema di infusione è stata misurata per determinare il contributo di questo fattore alla comparsa del profilo di infusione quantificando il volume di blu di metilene trasportato dalla siringa dopo l'attivazione della pompa, connettendo la siringa direttamente con l'ausilio di un ago da 25 gauge.

Iniziando una nuova infusione, il tempo per raggiungere lo stato stazionario di trasporto del farmaco varia da circa 20 min per un flusso totale alto (infusione di blu di metilene pari a 0,5 mL/h e di veicolo pari a 11,5 mL/h) a >40 min per un flusso totale basso (infusione di blu di metilene pari a 0,5 mL/h e di veicolo pari a 1,5 mL/h), con un tempo per raggiungere metà della dose scelta ( $t_{50}$ ) rispettivamente di  $15,7 \pm 2,9$  min e  $23,5 \pm 2,1$  min. Il priming del connettore Y con blu di metilene riduce sostanzialmente il tempo per raggiungere lo stato stazionario (flusso alto  $t_{50} = 5,2 \pm 0,8$  min; flusso basso  $t_{50} = 12,7 \pm 0,6$  min). Il tempo necessario per la sospensione del trasporto del farmaco alla porzione terminale del catetere, dopo aver interrotto il pompaggio del farmaco, è stato più breve utilizzando una velocità di flusso del veicolo alta vs bassa ( $t_{50} = 3 \pm 0,5$  min vs  $t_{50} = 11,6 \pm 0,8$  min). La performance allo start-up del sistema di infusione ha contribuito al ritardo nel raggiungimento delle dosi desiderate.

Gli autori concludono che le attuali tecniche di infusione pediatrica possono risultare in un significativo, non riconosciuto e potenzialmente pericoloso ritardo nel raggiungimento delle dosi desiderate. La velocità totale di flusso, il priming del sistema di infusione, il volume morto e le performance allo start-up del sistema di infusione contribuiscono a questo ritardo.

I medici, per selezionare la velocità di flusso totale, devono considerare le conseguenze del ritardo di comparsa e scomparsa del profilo di trasporto di un particolare farmaco. Farmaci più potenti richiederanno un controllo più stringente della somministrazione. Per minimizzare i ritardi, gli autori suggeriscono di usare, quando possibile, una velocità di flusso per il veicolo maggiore, di provvedere ad un completo priming del connettore prima che questo venga attaccato al catetere, minimizzare il volume morto a livello della giunzione che permette il congiungimento del farmaco con il veicolo e la circolazione sanguigna e ridurre il tempo di latenza dello start-up.

**Parole chiave:** catetere venoso centrale, trasporto del farmaco, pediatria.



**Riferimento bibliografico**

Bartels K. et al. An analysis of drug delivery dynamics via pediatric central venous infusion system: quantification of delays in achieving intended doses. *Anesth Analg* 2009; 109:1156-61.

**Confronto tra stent medicati con everolimus versus paclitaxel in pazienti con arteriopatia coronarica: lo studio SPIRIT IV**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Gli stent medicati (drug-eluting stents, DES) hanno rivoluzionato il trattamento dei pazienti con arteriopatia coronarica. Diversi RCT in doppio cieco hanno evidenziato che, rispetto agli stent metallici (bare-metal stent, BMS), l'impianto di stent medicati con sirolimus (sirolimus-eluting stent, SES), paclitaxel (PES) e zotarolimus (ZES) riduce in modo significativo la restenosi angiografica e aumenta la sopravvivenza libera da eventi.

Tuttavia, rispetto a BMS, a seguito dell'impianto di SES e di PES è stata osservata una maggiore incidenza di trombosi dello stent tardiva o molto tardiva, dovuta ad endotelizzazione ritardata e incompleta. Inoltre, differenti DES sono stati associati ad una diversa incidenza di perdita tardiva del lume che può rendere necessarie ripetute vascolarizzazioni, soprattutto se viene effettuato un follow-up angiografico di routine.

Questo articolo descrive il razionale e il disegno di un trial randomizzato prospettico di ampia scala che ha valutato un nuovo tipo di stent il quale dovrebbe migliorare gli outcome in pazienti con arteriopatia coronarica.

**Stent ad eluizione di everolimus (EES)**

L'efficacia e la sicurezza degli EES (XIENCE V o PROMUS) sono state studiate in trial randomizzati su pazienti con lesioni non complesse e confrontate con il TAXUS, un PES ampiamente utilizzato.

Sia nello studio SPIRIT II (n=300) che nello SPIRIT III (n=1002), EES si è dimostrato superiore a PES per l'end point primario, cioè la perdita tardiva del lume all'interno dello stent a 6 mesi (SPIRIT II. *Serruys PW et al. EuroIntervention* 2006; 2: 286-94) e la perdita tardiva del lume all'interno del segmento a 8 mesi (SPIRIT III. *Stone GW et al. JAMA* 2008; 299: 1903-13. SIF-Farmaci in evidenza n. 15, 2008).

Inoltre, nello studio SPIRIT III, è stata osservata la non-inferiorità di EES rispetto a PES per quanto riguarda l'end point coprimario di perdita di funzionalità del vaso target ischemia-dipendente (morte cardiaca, infarto del miocardio o rivascolarizzazione del vaso target ischemia-dipendente) a 9 mesi.

In un'analisi complessiva dei 1302 pazienti dei due studi (SPIRIT II e SPIRIT III), l'impianto di EES ha determinato una riduzione dell'incidenza di eventi avversi cardiaci maggiori (major adverse cardiac events, MACE; morte cardiaca, infarto del miocardio o rivascolarizzazione della lesione target ischemia-dipendente; 5,2% vs 10%, p=0,02) ad 1 anno, guidata da una riduzione statisticamente significativa della rivascolarizzazione della lesione target (target lesion revascularization, TLR) (3,1% vs 5,8%; p=0,02) e un trend verso una riduzione della mortalità cardiaca e dell'incidenza di infarto miocardico (2,7% vs 4,5%; p=0,10), con un'incidenza non statisticamente diversa di trombosi dello stent (0,7% vs 0,8%, p=0,90). Nello studio SPIRIT III, rispetto a PES, l'impianto di EES ha determinato una riduzione statisticamente significativa del 32% della perdita di funzionalità del vaso target (10,7% vs 15,4%; p=0,04) e una riduzione del 45% di MACE (7,3% vs 12,8%, p=0,004) a 2 anni. Tuttavia né lo SPIRIT II né lo SPIRIT III avevano un potere statistico negli end point clinici, né avevano una dimensione tale da evidenziare potenziali differenze negli eventi avversi rari tra i due tipi di 2 stent.

**DES in pazienti con diabete mellito**

Il diabete mellito (soprattutto insulino-dipendente) rappresenta un importante fattore predittivo indipendente di restenosi. Rispetto a BMS, l'impianto di DES riduce la restenosi sia nei pazienti diabetici che in quelli non diabetici. Anche se con un basso potere statistico, nella maggior parte delle analisi per sottogruppi dei trial SPIRIT, sono stati osservati benefici associati ad EES rispetto a PES sulla riduzione della restenosi.

Tuttavia, su 337 pazienti con diabete, randomizzati nei trial SPIRIT II e SPIRIT III, rispetto a PES, l'impianto EES era associato a differenze non statisticamente significative nell'incidenza di TLR ad 1 anno (nonostante una riduzione significativa della perdita tardiva), mentre la perdita tardiva e TLR risultavano notevolmente ridotte con EES in 886 pazienti senza diabete.

**Il trial clinico SPIRIT IV**

Lo studio SPIRIT IV è un RCT prospettico multicentrico, ancora in corso, in singolo cieco, il cui scopo era valutare la sicurezza e l'efficacia di XIENCE V (EES) rispetto al TAXUS (PES) nel trattamento di pazienti con nuove lesioni (fino a 3) a livello delle arterie coronarie native (massimo 2 per vaso epicardico). È il più grande RCT di confronto tra 2 DES con arruolamento conclusosi nel luglio 2008 di 3690 pazienti (66 centri degli Stati Uniti) con lesioni  $\leq 28$  mm di lunghezza nei vasi epicardici con diametro del vaso di riferimento  $\geq 2,5$  e  $\leq 4,25$  mm.

Tra i pazienti inclusi nello studio, sono stati arruolati >1100 pazienti con diabete, una coorte di dimensioni maggiori rispetto a quella dello SPIRIT III.

I criteri di inclusione comprendevano età  $\geq 18$  anni, angina stabile o instabile o ischemia silente, candidati a intervento di by-pass e donne in età fertile.

I criteri di esclusione includevano diagnosi di infarto miocardico acuto, frazione di eiezione ventricolare sinistra  $< 30\%$ , trapianto di organo o attesa di trapianto, chemioterapia, patologie autoimmuni o terapia immunosoppressiva, terapia anticoagulante cronica, ipersensibilità o controindicazione all'aspirina, eparina, bivalirudina, tienopiridine, everolimus, cobalto, cromo, nickel, tungsteno, polimeri acrilici e fluoro polimeri o sensibilità ai mezzi di contrasto che non può essere adeguatamente pre-medicata, con alterazioni della conta piastrinica e leucocitaria, diatesi emorragica, valori di creatinina  $> 2,5$  mg/dl, dialisi o epatopatia, diatesi emorragica; obiezioni alla trasfusione; stroke o attacco ischemico transitorio entro 6 mesi; patologie concomitanti che limitano l'aspettativa di vita a  $< 1$  anno o che possono alterare la compliance; gravidanza, allattamento o gravidanza programmata entro 1 anno dall'arruolamento; partecipazione ad un altro studio.

Dopo la predilatazione della lesione target con palloncino, i pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 2:1 a ricevere EES o PES, rispettivamente, stratificati per la presenza/assenza di diabete mellito e caratteristiche complesse/non complesse delle lesioni.

Prima della procedura tutti i pazienti sono stati trattati con aspirina  $\geq 300$  mg. Una dose da carico di clopidogrel  $\geq 300$  mg si raccomandava tra 6 e 72 ore prima della procedura di impianto dello stent ed era necessaria in tutti i casi non più di 1 ora dopo la procedura. Inoltre, dopo la procedura, tutti i pazienti sottoposti a stent sono stati trattati con aspirina  $\geq 80$  mg/die per tutta la durata del trial e clopidogrel 75 mg/die per almeno 6 mesi ( $\geq 12$  raccomandati). Come anticoagulante era possibile utilizzare l'eparina non frazionata o la bivalirudina, mentre la decisione di utilizzare gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa era a discrezione dell'investigatore.

Dopo la procedura, i pazienti sono stati contattati a 30, 180 e 270 giorni, così come ad 1 anno e poi annualmente per 5 anni.

**End point clinici**

L'end point clinico primario era la perdita di funzionalità del vaso target (target lesion failure, TLF) ischemia-dipendente ad 1 anno, una misura composita di sicurezza ed efficacia, che comprende morte cardiaca, infarto del miocardio (IM) e rivascolarizzazione della lesione target (TLR) ischemia-dipendente tramite intervento coronarico percutaneo (PCI) o bypass.

Il principale end point secondario di efficacia era il TLR ischemia-dipendente mentre il principale end point secondario di sicurezza era la morte cardiaca o l'IM. Gli altri end point includevano TLF ischemia-dipendente e MACE in ogni periodo di follow-up, la mortalità da tutte le cause, la morte cardiaca o l'IM, la rivascularizzazione del vaso target, tutte le rivascularizzazioni (ischemiche e non) e la trombosi dello stent.

L'analisi per sottogruppi sarà condotta in pazienti con e senza diabete, pazienti con lesioni singole e multiple e quelli con lesioni lunghe che richiedono EES versus lesioni con un singolo PES di 32 mm di lunghezza. Altre analisi per sottogruppi, relative agli end point compositi primari e secondari, saranno analizzate includendo età, sesso, numero di lesioni trattate, vaso target, diametro del vaso di riferimento, lunghezza della lesione e numero di stent impiantati.

Questo studio potrà essere utile per stimare gli end point di sicurezza con bassa frequenza (mortalità, IM e trombosi dello stent). Il follow-up a 5 anni aiuterà a stabilire se esistono differenze tardive nei benefici clinici. La dimensione del campione consentirà di ottenere importanti informazioni sulla relativa performance dei 2 stent in sottogruppi importanti, tra cui i pazienti con diabete mellito.

Il follow-up clinico è in corso e i principali risultati saranno pubblicati alla fine del 2009.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Abbott Vascular.

**Parole chiave:** stent medicati con everolimus, arteriopatia coronarica, RCT

#### **Riferimento bibliografico**

Nikolsky E et al. SPIRIT IV trial design: A large-scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. Am Heart J 2009; 158: 520-6.

---

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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Achille Caputi (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 Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---

### **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).