



Newsletter numero 35 del 01.05.2009

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

- **Acido zoledronico e risedronato nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi: lo studio HORIZON (*Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce yearly*)**
- **Riduzione della proteina C reattiva, del colesterolo LDL e del tasso di eventi cardiovascolari dopo l'inizio della terapia con rosuvastatina: uno studio prospettico nell'ambito dello studio JUPITER (*Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*)**
- **Rosuvastatina ed eventi cardiovascolari in pazienti sottoposti ad emodialisi: lo studio AURORA (*A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events*)**
- **Efficacia dell'esomeprazolo nel trattamento dell'asma scarsamente controllato**
- **Efficacia e sicurezza dell'antibioticoterapia a breve vs lungo termine nella sinusite batterica acuta: una metanalisi di studi randomizzati**
- **Moxifloxacina versus etambutolo nel trattamento iniziale della tubercolosi: un trial di fase II, controllato, randomizzato e in doppio cieco**
- **Effetti della terapia precoce versus terapia tardiva nell'HIV: lo studio NA-ACCORD (*North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design*)**
- **Supplementi di vitamina A in età neonatale per la prevenzione di mortalità e morbilità nell'infanzia: una revisione sistematica di trial clinici controllati**
- **Efficacia e sicurezza della terapia sostitutiva a base di nicotina nella riduzione assistita per smettere di fumare: revisione sistematica e metanalisi**

Dispositivi medici in evidenza

- **Allergia al lattice nei bambini: modalità e prevenzione**
- **Stent medicati vs stent in soggetti di età superiore ai 75 anni: qual è la strategia terapeutica migliore? Outcome di 460 pazienti dopo un anno di osservazione**
- **Treatmento di lesioni coronariche multiple con impianto simultaneo di stent medicati e metallici: follow-up clinico e risultati angiografici a medio termine**

Acido zoledronico e risedronato nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi: lo studio HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce yearly)

A cura del Dott. Francesco Salvo

I glucocorticoidi sono dei farmaci fondamentali nel trattamento di molte malattie infiammatorie e immunomediate (Walsh LJ et al. *BMJ* 1996; 313: 344–46). Il loro uso cronico, tuttavia, si associa a diversi effetti collaterali quali perdita di consistenza ossea e aumento del rischio di fratture (van Staa TP et al. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000), che diventa evidente dopo i primi tre mesi di trattamento.

La terapia giornaliera a base di bifosfonati si è rivelata efficace nel trattare e prevenire l'osteoporosi indotta dai cortisonici (Cohen S et al. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309–18; Reid DM et al. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006–13; Saag KG et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 292–99). Terapia giornaliera e settimanale sono comunque caratterizzate da un'aderenza non ottimale (Hamilton B et al. *Osteoporos Int* 2003; 14: 259–62). Una scarsa aderenza o compliance alla terapia è stata già associata ad un aumento del rischio di fratture in donne con osteoporosi post-menopausale in trattamento con bifosfonati (Siris ES et al. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1013–22; Briesacher BA et al. *Bone* 2007; 41: 882–87).

Lo studio HORIZON, RCT della durata di 1 anno, multicentrico, in doppio cieco e doppio mascherato, è stato disegnato per stabilire la non inferiorità di una singola infusione endovenosa di acido zoledronico 5 mg rispetto al risedronato 5 mg/die nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi indotta da cortisonici.

Uomini e donne di età compresa tra i 18 e gli 85 anni sono stati considerati eleggibili se in terapia con almeno 7,5 mg/die di prednisolone (o con un altro cortisonico di potenza equivalente) e se il periodo di trattamento previsto con il farmaco era di almeno altri 12 mesi. Lo studio è stato effettuato in 54 centri di 16 paesi e i pazienti sono stati selezionati da due coorti: soggetti che avevano iniziato la terapia con i corticosteroidi negli ultimi tre mesi (*prevenzione*) e pazienti in terapia da più di tre mesi (*trattamento*).

I principali criteri di esclusione sono stati: precedente trattamento con bifosfonati o con altri farmaci che influivano sullo scheletro, basse concentrazioni sieriche di vitamina D (25-idrossivitamina D <30 nmol/ml), recente storia di neoplasie o di alterazioni paratiroidee, compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min o proteinuria), gravidanza o non adeguata terapia contraccettiva.

I soggetti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1, in doppio cieco, a acido zoledronico 5 mg in 100 ml di infusione endovenosa di 15-20 min, in somministrazione unica il primo giorno dello studio o a risedronato 5 mg/die per via orale. Il follow-up era di 12 mesi.

La densità ossea è stata misurata a 6 e 12 mesi e calcolata come variazione percentuale rispetto ai livelli osservati all'inclusione.

L'end point primario di efficacia era la variazione percentuale dal basale della densità ossea a livello delle vertebre lombari (L1-L4) a 12 mesi. Gli end point secondari consistevano nella variazione percentuale dal basale della densità ossea a livello di anca, collo del femore, trocantere e radio distale a 12 mesi

Come end point secondari ulteriori sono stati valutati alcuni biomarker di turnover osseo, sia di riassorbimento (telopeptide del collagene di tipo 1 β -C-terminale) che di neoformazione ossea (proteptide amino terminale del protocollagene di tipo 1).

La sicurezza è stata valutata da un panel di esperti sui dati raccolti dagli investigatori durante lo studio. In particolare sono stati valutati: effetti oculari, osteonecrosi della mandibola, necrosi

avascolare ossea, aritmie cardiache (riportati come eventi gravi), deterioramento della funzionalità renale, ritardata guarigione delle fratture, cause principali di morte.

La funzionalità renale è stata valutata prima dell'inizio dello studio, a 9-11 giorni dalla prima somministrazione e a 3, 6 e 12 mesi. L'incremento della creatinina $>44 \mu\text{mol/L}$ rispetto ai livelli iniziali è stato definito come clinicamente significativo.

Sono stati arruolati 545 pazienti per il trattamento dell'osteoporosi indotta da cortisonici e 288 in prevenzione. Complessivamente il 93% del totale dei soggetti ha completato lo studio.

Le donne rappresentavano il 68% del campione; tra queste il 66% era in post-menopausa (82% da più di 5 anni). Sia nel gruppo in prevenzione che in trattamento, il 14% dei pazienti aveva avuto una frattura precedente allo studio. La percentuale dei pazienti con precedenti fratture era simile fra i due gruppi nella coorte in trattamento mentre in quella in prevenzione era più alta tra i soggetti randomizzati ad acido zoledronico rispetto al risedronato (18% vs 10%).

La non inferiorità dell'acido zoledronico rispetto al risedronato veniva dimostrata se, per un CI 97,5% la differenza assoluta percentuale tra i gruppi non era maggiore di -0,70% per la il sottogruppo in trattamento e di -1,12% per il sottogruppo in prevenzione.

Per l'end point primario il criterio di non-inferiorità è stato raggiunto. Inoltre, a 12 mesi l'acido zoledronico ha aumentato la densità ossea lombare in misura maggiore rispetto al risedronato, sia come trattamento (4.06% vs 2.71%, 95% CI 0.67-2.05) che in prevenzione (2.60% vs 0.64%; 1.04-2.88)). Nello stesso periodo, l'acido zoledronico ha significativamente incrementato la densità minerale ossea del collo del femore, sia in trattamento (1.45% vs 0.39%; 0.32-1.79) che in prevenzione (1.45% vs -0.03%; 0.41-2.25). Risultati simili sono stati riscontrati a livello del trocantere e dell'anca, mentre a livello del radio distale l'acido zoledronico si è dimostrato superiore al risedronato nel gruppo in trattamento (0.85% vs 0.09%; 0.11-1.40) ma non in prevenzione (0.06% vs 0.47%; da-1.17 a 0.34).

Anche i risultati a 6 mesi hanno evidenziato la superiorità dell'acido zoledronico a livello lombare, dell'anca e del trocantere in entrambi i gruppi mentre nel gruppo in prevenzione solo per la densità ossea a livello del collo del femore.

Combinando i due gruppi, si è notata una bassissima frequenza di nuove fratture vertebrali, sia nei pazienti trattati con acido zoledronico (n=5) che con risedronato (n=3).

I marker di turnover osseo erano ridotti in entrambi i gruppi, ma la riduzione era più marcata nei pazienti randomizzati ad acido zoledronico sia in prevenzione che in trattamento.

Quasi tutti i pazienti inclusi nello studio in entrambi i gruppi e con entrambi i farmaci hanno aderito alla terapia (assunzione di almeno l'80% del farmaco orale).

Gli eventi avversi sono stati più frequenti con l'acido zoledronico rispetto al risedronato, sia nel gruppo in prevenzione che in quello in trattamento. Tale differenza era dovuta in gran parte a reazioni quali sindrome simil-influenzale e iperpiressia, riportati con elevata frequenza nei primi 3 giorni dopo la somministrazione del farmaco. La frequenza di reazioni avverse gravi era sovrapponibile per entrambi i farmaci.

L'evento grave più frequente è stato l'esacerbazione dell'artrite reumatoide in 6 pazienti trattati con acido zoledronico ed in altrettanti trattati con risedronato. Circa il 93% dei pazienti nel gruppo in trattamento e l'88% del gruppo in prevenzione aveva una funzionalità renale normale prima di entrare nel trial; 9 pazienti in trattamento con acido zoledronico hanno manifestato un evento renale clinicamente significativo rispetto a 6 nel gruppo trattato con risedronato. Tutti questi eventi, tranne uno, sono regrediti. Sei pazienti in entrambi i gruppi hanno manifestato eventi oculari.

Si sono verificati 7 decessi non considerati correlati al trattamento (4 tra i trattati con acido zoledronico, 3 con risedronato).

Gli autori dello studio concludono che l'acido zoledronico in somministrazione annuale si è

dimostrato efficace nell'aumentare la densità ossea in tutti i distretti valutati in pazienti in trattamento cronico con corticosteroidi, in maniera non solo comparabile, ma maggiore rispetto al risedronato 5 mg/die.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea la mancanza di confronto con il placebo, la durata relativamente breve e il fatto che il trial non è stato disegnato per valutare differenze nell'incidenza di fratture. Estrapolare il concetto che aumentando la densità ossea, l'acido zoledronico possa ridurre l'incidenza di fratture in pazienti trattati con corticosteroidi non è il miglior modo per arrivare a conclusioni definitive.

Infatti, sia densità minerale che turnover osseo sono end point surrogati, peraltro non definitivi, del rischio di fratture.

Le fratture, infatti, si manifestano anche in pazienti senza una riduzione consistente della mineralizzazione ossea, forse a causa di una possibile azione dei corticosteroidi su altre componenti della struttura ossea (*Canalis E et al. Osteoporos Int 2007; 18: 1319–28*). Ad oggi, nonostante gli ovvi vantaggi di una singola infusione annuale rispetto all'assunzione giornaliera di un bifosfonato, non è ancora definita la dose ottimale dell'acido zoledronico in questi pazienti, sia in termini di costo-efficacia che di sicurezza. Queste informazioni sono particolarmente importanti alla luce di un possibile effetto negativo della eccessiva soppressione a lungo termine del turnover osseo.

L'editoriale mette inoltre in evidenza come il meccanismo dell'osteoporosi da cortisonici sia dovuto all'inibizione della formazione ossea, più che ad un aumento del suo riassorbimento, rendendo molto diversa l'osteoporosi da glucocorticoidi rispetto a quella post-menopausale (*Weinstein RS et al. J Clin Invest 1998; 102: 274–82*). Dato che i bifosfonati riducono il riassorbimento, non è ancora noto se possano essere considerati come i farmaci più adatti per trattare o prevenire questo tipo di osteoporosi. Di contro, sembra che i bifosfonati possano prevenire l'apoptosi di osteociti ed osteoblasti (*Plotkin LI et al. J Biol Chem 2005; 280: 7317–25*), incrementando la possibilità che parte della loro efficacia nella riduzione delle fratture in pazienti trattati con cortisonici possa essere dovuta ad un loro ruolo nella preservazione dell'integrità ossea.

Conflitto di interesse: lo sponsor (Novartis) ha partecipato alla strutturazione del disegno dello studio, analisi ed interpretazione dei dati ed ha scritto il report prodotto dal panel dei 13 esperti, di cui 6 erano rappresentanti dello sponsor. Lo sponsor ha inoltre avuto la responsabilità di raccogliere i dati e di effettuare i controlli di qualità. Un comitato di esperti indipendenti si è incontrato due volte all'anno per controllare come lo studio procedesse e monitorare la sicurezza dei pazienti.

Tutti gli autori dello studio hanno ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: acido zoledronico/risedronato, osteoporosi da cortisonici, RCT.

Riferimenti bibliografici

Reid DM et al, for the HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1253-63.

Gennari L, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: hope on the HORIZON. *Lancet* 2009; 373: 1225-26.

Riduzione della proteina C reattiva, del colesterolo LDL e del tasso di eventi cardiovascolari dopo l'inizio della terapia con rosuvastatina: uno studio prospettico nell'ambito dello studio JUPITER (*Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*)

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

I risultati migliori della terapia con statine vengono conseguiti in presenza di infiammazione e diversi studi hanno evidenziato come le statine riducano un biomarker infiammatorio come la proteina C reattiva ad elevata sensibilità (hsCRP), indipendentemente dal colesterolo LDL.

In due precedenti studi come il *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE IT-TIMI 22, *N Engl J Med* 2005;352: 20-8) e l'Aggrastat-to-Zocor (A to Z, *Circulation* 2006;114: 281-8) condotti su pazienti con ischemia coronarica acuta in trattamento con statine, l'outcome clinico migliore era stato ottenuto nei pazienti che non solo avevano raggiunto valori di LDL <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) ma anche di hsCRP <2 mg/L. Questi risultati si contestualizzano nella definizione fisiopatologica di aterotrombosi che considera sia una componente iperlipidemica che flogistica e nell'attribuzione alle statine di proprietà antinfiammatorie oltre che ipolipemizzanti. Rimane tuttavia controverso il beneficio clinico derivante dalla riduzione di questi parametri in pazienti che iniziano una terapia con statine.

Per testare questa ipotesi è stata condotta un'analisi prospettica relativa a 15.548 soggetti inizialmente sani, arruolati nello studio JUPITER (87% della coorte) per valutare gli effetti di rosuvastatina 20 mg versus placebo sul tasso di infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione arteriosa o decesso per cause cardiovascolari (end point predefiniti) durante un periodo di follow-up della durata massima di 5 anni (media 1,9 anni).

I pazienti arruolati, di entrambi i sessi, avevano concentrazioni di colesterolo LDL <3,37 mmol/L (<130 mg/dl) con aumentato rischio per valori di hsCRP ≥ 2 mg/L. Le concentrazioni di hsCRP e colesterolo LDL sono state dosate al basale e successivamente ogni anno.

Al basale, i valori di colesterolo LDL e di hsCRP erano più bassi nei soggetti randomizzati a rosuvastatina che hanno raggiunto valori <1,8 mmol/L e <2 mg/L, rispettivamente. I partecipanti che hanno raggiunto i valori più bassi di colesterolo LDL e di hsCRP in trattamento con rosuvastatina erano più spesso donne o fumatori, avevano un BMI più basso e familiarità per le malattie coronariche. L'analisi è stata aggiustata per tutti questi potenziali fattori di confondimento, insieme alla concentrazione basale di colesterolo HDL ed alla pressione arteriosa.

Nel gruppo placebo, 106 (1%) soggetti hanno raggiunto i target di colesterolo LDL <1,8 mmol/L e hsCRP <2 mg/L. La rosuvastatina ha ridotto il colesterolo LDL in media del 50% ($p < 0,0001$) e la hsCRP del 37% rispetto a placebo ($p < 0,0001$), anche se non è stata riscontrata una forte correlazione tra i livelli raggiunti di colesterolo LDL e quelli di hsCRP ($r = 0,10$), quindi meno del 2% della varianza nei valori di hsCRP può essere spiegata dalla varianza nei valori raggiunti di colesterolo LDL.

Il trattamento con rosuvastatina ha determinato una riduzione del 44% nell'end point primario (HR 0,56; CI 95% 0,46-0,69; $p < 0,0001$). Non è stata rilevata nessuna interazione significativa tra l'efficacia totale della rosuvastatina e concentrazioni al basale di hsCRP <5 mg/L (HR 0,49; IC 95% 0,37-0,65) o ≥ 5 mg/L (0,66; 0,49-0,89; p per l'interazione=0,15) o di colesterolo LDL <2,6 mmol/L (0,66; 0,47-0,92) o $\geq 2,6$ mmol/L (0,52; 0,40-0,67; p per l'interazione=0,28).

Tuttavia, l'entità della riduzione del colesterolo LDL con rosuvastatina era direttamente correlata all'entità del beneficio clinico. Rispetto al placebo, i soggetti trattati con rosuvastatina che non hanno raggiunto valori di colesterolo LDL <1,8 mmol/L non hanno avuto una significativa riduzione degli eventi vascolari (HR 0,89; 0,63-1,25; $p = 0,49$) mentre è stata osservata una riduzione del 55% in quelli che hanno raggiunto questo target (0,45; 0,34-0,60; $p < 0,0001$).

Questi effetti sono stati modificati minimamente dopo aggiustamento per il colesterolo LDL al basale o per qualsiasi altro fattore di rischio all'ingresso nello studio.

Nonostante la piccola correlazione tra la riduzione di colesterolo LDL e di hsCRP, l'entità della riduzione di hsCRP era direttamente correlata all'entità del beneficio clinico. Rispetto al placebo, i partecipanti trattati con rosuvastatina che non hanno raggiunto valori di hsCRP <2 mg/L hanno avuto una riduzione del 31% negli eventi (HR 0,69; 0,53-0,91; $p = 0,007$), mentre è stata osservata una riduzione del 62% nei soggetti che hanno raggiunto questo target (0,38; 0,26-0,56; $p < 0,0001$).

Anche in questo caso, l'aggiustamento per i valori al basale non ha prodotto modifiche rilevanti.

Simili associazioni tra livelli di hsCRP on-treatment e percentuale di eventi sono state osservate nelle analisi stratificate per riduzione percentuale. Il rischio minore di eventi cardiovascolari è stato riscontrato nei soggetti trattati con rosuvastatina che hanno raggiunto basse concentrazioni sia di colesterolo LDL che di hsCRP. Limitando l'analisi ai partecipanti che hanno raggiunto livelli di colesterolo LDL <1,8 mmol/L, i soggetti con una riduzione dei valori di hsCRP <2 mg/L hanno avuto i migliori outcome clinici.

Nei soggetti che hanno raggiunto concentrazioni di colesterolo LDL <1,8 mmol/L e hsCRP <1 mg/L, è stata osservata una riduzione del 79% nell'hazard ratio per l'incidenza di eventi cardiovascolari (tasso di eventi 0,24 per 100 anni persona; HR 0,21; 0,09-0,52).

Considerando end point lipidici differenti (compreso il rapporto apolipoproteina B/ apolipoproteina AI), le concentrazioni di hsCRP raggiunte sono state ugualmente predittive degli eventi testati.

Secondo questo studio, il conseguimento di concentrazioni di colesterolo LDL <1,8 mmol/L e di hsCRP <2 mg/L si associa ad un miglioramento della sopravvivenza libera da eventi rispetto al mancato raggiungimento dei 2 target o della riduzione del solo colesterolo LDL, suggerendo la potenziale utilità clinica di questa strategia di trattamento che vuole sfruttare anche l'effetto antinfiammatorio delle statine.

Del resto, questa analisi conferma quanto rilevato dallo studio REVERSAL (*N Engl J Med* 2005; 352: 29-38) in cui la regressione della placca a seguito di una terapia con statine si osservava solo se erano stati ridotti sia il colesterolo LDL che la hsCRP.

Tuttavia, come sottolinea l'editoriale di accompagnamento, è necessario trasferire questi dati alla pratica clinica ed inquadrali in una prospettiva di sanità pubblica, dove sussistono diversi elementi che possono aumentare i livelli di proteina C reattiva (sedentarietà, scarsa forma fisica, obesità addominale, fumo, insulino-resistenza, sindrome metabolica).

Lo studio presenta alcune limitazioni, come la non persistente randomizzazione delle analisi in relazione ai valori raggiunti di colesterolo LDL e hsCRP, che potrebbe non aver eliminato del tutto i fattori di confondimento. Inoltre, la sicurezza a lungo termine della rosuvastatina è poco documentata a causa di una durata di esposizione media di 1,9 anni. Infine, la restrizione del range di colesterolo LDL e di hsCRP, se ha ridotto i fattori di confondimento al basale, potrebbe limitare la generalizzazione dei risultati.

Comunque, nella prevenzione primaria di popolazioni con aumento di colesterolo LDL o di hsCRP, l'intervento iniziale rimane raccomandare restrizione dietetica, esercizio fisico e disassuefazione dal fumo.

Mentre gli autori sottolineano la validità di questi parametri (colesterolo LDL e hsCRP) come indicatori di successo terapeutico, l'editoriale evidenzia come un basso livello di benessere cardiorespiratorio sia un potente fattore predittivo di malattia cardiovascolare, indipendentemente dalla maggior parte dei fattori di rischio studiati.

Questo elemento deve essere preso in considerazione quando si pensa all'uso profilattico di una statina potente come la rosuvastatina in prevenzione primaria e prima di raccomandare un trattamento per tutta la vita a milioni di persone presumibilmente asintomatiche, bisogna ricordare che non si hanno dati di sicurezza a lungo termine per questo farmaco e che nonostante le forti evidenze di benefici clinici delle statine in termini di riduzione del rischio relativo, l'outcome clinicamente rilevante è la riduzione del rischio assoluto.

Sotto il profilo fisiopatologico, lo JUPITER fornisce dati sperimentali sull'importanza dell'infiammazione come mediatore dei benefici clinici della rosuvastatina, ma non è prudente

trasferire nell'immediato questi risultati nella pratica clinica senza un'accurata valutazione delle loro implicazioni.

Conflitto di interesse: lo studio JUPITER è stato sponsorizzato dalla ditta farmaceutica produttrice di rosuvastatina.

Parole chiave: rosuvastatina, proteina C reattiva, colesterolo LDL, prevenzione primaria.

Riferimenti bibliografici

Ridker PM et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175-82.

Després JP. Bringing JUPITER down to earth. *Lancet* 2009; 373: 1147-8.

Rosuvastatina ed eventi cardiovascolari in pazienti sottoposti ad emodialisi: lo studio AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events)

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

La terapia con statine ha dimostrato di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari e la mortalità in diverse popolazioni ad elevato rischio. Questo beneficio non è stato verificato in pazienti sottoposti ad emodialisi per i quali è stato osservato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari precoci.

Lo studio AURORA è stato disegnato con lo scopo di verificare gli effetti di rosuvastatina in pazienti sottoposti con regolarità ad emodialisi.

Questo RCT vs placebo, in doppio cieco, multicentrico (280 centri in 25 paesi), a cui hanno collaborato anche ricercatori italiani, ha reclutato uomini e donne di età compresa tra 50 e 80 anni affetti da patologia renale all'ultimo stadio, in trattamento regolare con emodialisi o emofiltrazione per un periodo di almeno 3 mesi.

I criteri di esclusione erano: terapia con statine entro i 6 mesi precedenti, propensione di trapianto renale entro 1 anno, malattia grave ematologica, neoplastica, gastrointestinale, infettiva o metabolica (escluso il diabete) con un'aspettativa di vita <1 anno; anamnesi positiva per neoplasia maligna, patologia epatica attiva (definita da un livello di alanina aminotransferasi 3 volte superiore il limite maggiore dell'intervallo normale), ipotiroidismo non controllato e un aumento per qualsiasi causa dei livelli di creatinina di 3 volte il limite maggiore dell'intervallo normale.

Le visite di follow-up erano pianificate tre mesi dopo la randomizzazione e poi ogni 6 mesi.

L'end point principale era il tempo di insorgenza di un evento cardiovascolare maggiore, definito come infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte per cause cardiovascolari.

Gli end point secondari comprendevano la mortalità da tutte le cause, la sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari (es. infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, morte da cause cardiovascolari e morte per qualsiasi altra causa), procedure eseguite per stenosi o trombosi dell'accesso vascolare dell'emodialisi a lungo termine (fistola arteriovenosa e innesti vascolari), rivascolarizzazione coronarica o periferica, morte da cause cardiovascolari e da cause non cardiovascolari.

I pazienti (n=2273) sono stati randomizzati a rosuvastatina 10 mg/die (n=1391) o a placebo (n=1385).

Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi al basale relativamente ad età, sesso, razza o gruppo etnico, terapie concomitanti, durata media della dialisi. Durante il periodo di follow-up (in media 3.2 anni per un massimo di 5.6 anni), 1296 pazienti sono deceduti. Dei 1164 decessi per i quali è stata definita la causa di morte, 648 sono stati attribuiti a cause cardiovascolari.

Complessivamente, 804 pazienti hanno manifestato un evento cardiovascolare maggiore e 674 (di cui 332 trattati con rosuvastatina e 342 placebo) sono deceduti durante lo studio. Inoltre 440 pazienti (207 trattati con rosuvastatina e 233 con placebo) hanno sospeso il trattamento in seguito all'insorgenza di un evento avverso, compresi gli end point dello studio e 370 pazienti (197 trattati con rosuvastatina e 173 con placebo) hanno interrotto la terapia a causa del trapianto renale. La durata media di esposizione al farmaco in studio è stata di 2.4 anni.

L'end point primario si è verificato in 396 pazienti randomizzati a rosuvastatina (9.2 eventi per 100 anni-paziente) e in 408 del gruppo placebo (9.5 eventi per 100 anni-paziente). Non è stato rilevato un effetto significativo del trattamento attivo per l'end point primario nel gruppo rosuvastatina vs placebo (HR 0.96; 95% CI 0.84–1.11; p=0.59).

Fra gli eventi inclusi nell'end point primario, non è stato osservato un effetto significativo della terapia con rosuvastatina rispetto a placebo. Le rispettive incidenze per evento sono state di 7.2 vs 7.3 per 100 anni-persona per la morte da cause cardiovascolari (p=0.97); 2.1 vs 2.5 per 100 anni-persona per l'infarto miocardico non fatale (p=0.23) e 1.2 vs 1.1 per 100 anni-persona per l'ictus non fatale (p=0.42). Un'analisi per-protocol dei pazienti che hanno continuato a ricevere la terapia attiva fino al raggiungimento di un end point, ha confermato la mancanza di un effetto della rosuvastatina sull'end point primario composito.

Il decesso per qualsiasi causa è insorto in 636 pazienti (13.5 per 100 anni-persona) nel gruppo rosuvastatina e in 660 (14.0 per 100 anni-persona) con placebo. Non è stato osservato un effetto significativo di rosuvastatina sulla mortalità per tutte le cause (HR 0.96; 95% CI 0.86–1.07; p=0.51) o sulla morte per cause non cardiovascolari (HR 0.92; 95%CI: 0.77–1.09; p=0.34).

Nessuno degli end point secondari è stato influenzato dal trattamento attivo. La mancanza di un effetto della terapia con rosuvastatina sull'end point primario è stata osservata in tutti i sottogruppi pre-definiti, compresi i pazienti con diabete, disturbi cardiovascolari preesistenti, ipertensione, livelli elevati di colesterolo LDL o di proteina C-reattiva ad alta sensibilità.

In conformità con gli studi precedenti condotti in pazienti con malattia renale all'ultimo stadio, è stata osservata un'elevata incidenza di eventi avversi (96.3% di cui l'82.1% eventi gravi nel gruppo rosuvastatina vs 96.7% di cui l'84,1% con placebo).

Data la mancanza di un effetto del trattamento con rosuvastatina sull'end point primario, gli autori hanno esaminato la relazione tra i livelli di lipidi e gli end point cardiovascolari all'interno dello studio. Non è stata osservata alcuna relazione dell'end point cardiovascolare primario né con i livelli basali di colesterolo LDL (HR per 1 mg/dL 1.00; 95% CI 0.82–1.29; p=0.83) né con i livelli di colesterolo LDL a 3 mesi (HR: 0.95; 95%CI 0.83–1.09; p=0.48).

Lo studio AURORA non ha rilevato effetti positivi rispetto a placebo del trattamento con rosuvastatina sull'end point principale in pazienti in emodialisi con malattia renale all'ultimo stadio.

Rosuvastatina non ha mostrato benefici nei sottogruppi di pazienti esaminati, compresi quelli con malattia diabetica.

Il trattamento con rosuvastatina non ha determinato alcun beneficio, nonostante la riduzione media del 43% dei livelli di colesterolo LDL a 3 mesi e i benefici attesi sugli altri livelli lipidici.

I dati di questo studio suggeriscono che nei pazienti dializzati, una riduzione dei livelli di colesterolo ottenuta con le statine non produce necessariamente una riduzione del rischio cardiovascolare.

I risultati negativi di questo studio confrontati con quelli positivi osservati in altri suscitano dei dubbi relativi alla possibilità che le statine diventino inefficaci con l'aggravarsi della patologia renale e, se questo fosse verificato, a quale stadio. La risposta a queste domande potrebbe provenire dai risultati dello studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), attualmente in corso, che

sta valutando il beneficio di simvastatina + ezetimibe in pazienti con varie tipologie di disfunzione renale.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio, sono stati rilevati alcuni limiti quali errori nella stima della potenza del campione, elevato drop-out e possibile esclusione dei pazienti che avrebbero trattato maggiore beneficio dalla terapia con statine (bias di selezione).

È probabile che possano sussistere differenze nei meccanismi in grado di determinare eventi cardiovascolari precoci o morte in pazienti sottoposti a dialisi rispetto ad altre popolazioni. Nella popolazione generale, la malattia cardiaca di solito è causata da lesioni coronariche ateromatose, mentre circa il 75% dei pazienti sottoposti a dialisi presenta ipertrofia ventricolare sinistra e calcificazione aortica. Negli Stati Uniti solo un quarto circa delle morti per cause cardiovascolari fra i pazienti sottoposti a dialisi è attribuito ad infarto del miocardio, mentre le rimanenti sono attribuite a cause per le quali le statine non sono indicate: morte improvvisa o morte dovuta ad aritmia. La riduzione dei livelli lipidici con le statine non è inoltre risultata efficace nel migliorare gli esiti cardiovascolari in pazienti con insufficienza cardiaca. In questi pazienti, gli eventi coronarici, come ad esempio l'infarto del miocardio, non sono responsabili della maggior parte dei decessi.

Lo studio AURORA ha mostrato che non esiste un end point surrogato universalmente valido e che l'uso come end point del colesterolo-LDL (C-LDL, la cui validità è indiscutibile) può variare inaspettatamente a seconda del contesto clinico. Il beneficio della riduzione del C-LDL non può essere trasferito direttamente dalla popolazione generale ai pazienti sottoposti ad emodialisi nei quali i meccanismi alla base dello spettro delle malattie sono molto diversi.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla ditta produttrice di rosuvastatina. Molti autori dichiarano di aver ricevuto compensi per attività di consulenza da aziende produttrici di statine.

Parole chiave: rosuvastatina in pazienti dializzati, eventi cardiovascolari, RCT.

Riferimenti bibliografici

Fellstrom BC et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.

Strippoli GFM, Craig JC. Sunset for statins after AURORA? *N Engl J Med* 2009; 360: 1455-57.

Efficacia dell'esomeprazolo nel trattamento dell'asma scarsamente controllato

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Il reflusso gastroesofageo e l'asma spesso coesistono e gli asmatici sono particolarmente soggetti al reflusso asintomatico. I sintomi dell'asma (tosse e malessere toracico) si possono sovrapporre a quelli del reflusso gastroesofageo, rendendo difficile la distinzione tra le due condizioni, data la complessa relazione causale tra l'asma e il reflusso gastroesofageo.

Gli inibitori di pompa protonica sopprimono la produzione di acido gastrico e riducono i sintomi del reflusso gastroesofageo, sia in assenza che in presenza di asma. Tuttavia, non è noto se il trattamento del reflusso gastroesofageo con questi farmaci possa migliorare il controllo dell'asma nei pazienti con reflusso asintomatico e con asma scarsamente controllato.

Lo studio, randomizzato, a gruppi paralleli, versus placebo, multicentrico (19 centri negli USA e in Canada) è stato condotto tra ottobre 2004 e maggio 2008.

L'obiettivo principale era determinare se la terapia di soppressione della secrezione acida gastrica migliorava i sintomi dell'asma e se il monitoraggio ambulatoriale del pH esofageo permetteva di identificare i pazienti con nessuno o minimi sintomi di reflusso gastroesofageo che rispondevano al trattamento.

I criteri di inclusione erano: età ≥ 18 anni; diagnosi di asma supportata dalla positività al test della metacolina oppure da un aumento del 12% della FEV₁ dopo l'uso di un broncodilatatore; almeno 8

settimane di uso stabile di corticosteroidi per via inalatoria ad una dose equivalente a 400 µg/die di fluticasone; scarso controllo dell'asma, definito da un punteggio sulla scala *Juniper Asthma Control Questionnaire* (JACQ) $\geq 1,5$ ^[*] oppure dalla comparsa nell'anno precedente di più di un episodio di asma acuto che ha richiesto cure mediche non programmate.

I corrispondenti criteri di esclusione erano relativi a soggetti: fumatori di sigarette nei 6 mesi precedenti o con storia di consumo di ≥ 10 pacchetti all'anno; con FEV₁ inferiore al 50% del loro valore previsto; sottoposti ad intervento chirurgico per il reflusso gastroesofageo o per ulcera peptica; con indicazione clinica al trattamento di soppressione della secrezione acida; utilizzatori di farmaci anti-reflusso nei mesi precedenti e di farmaci capaci di interagire con gli inibitori della pompa protonica (es. teofillina, integratori di ferro, warfarin, antifungini, digitalici).

I soggetti eleggibili hanno iniziato un periodo di *run-in* di 2–8 settimane durante il quale hanno compilato un diario giornaliero dell'asma per definire le condizioni basali e sono stati sottoposti alle misurazioni del pH esofageo. Successivamente sono stati randomizzati a ricevere esomeprazolo 40 mg/2 volte/die o placebo.

Dopo la randomizzazione le valutazioni degli outcome sono state effettuate ogni 4 settimane per un periodo di 24 settimane. Per tutta la durata dello studio, i partecipanti hanno redatto un diario nel quale è stato chiesto loro di riportare il picco del flusso espiratorio mattutino, i risvegli notturni, l'uso di β -agonisti.

L'outcome primario era la frequenza di episodi di scarso controllo dell'asma, definiti da una diminuzione $\geq 30\%$ del picco del flusso espiratorio mattutino in 2 giorni consecutivi rispetto ai valori migliori del paziente nel periodo di *run-in*; una visita urgente, definita come una visita per la cura dei sintomi dell'asma non programmata o la necessità di ricorrere all'uso di un ciclo di prednisone *per os* per il trattamento dell'asma. In un'analisi secondaria è stata anche considerato l'uso di β -agonisti per il trattamento dei sintomi dell'asma.

Gli outcome secondari, rilevati ad ogni visita, erano i risultati della spirometria prima e dopo l'inalazione di albuterolo 180 mg, il punteggio sulla scala JACQ, sull'*Asthma Symptom Utility Index*, sul *Mini Asthma Quality of Life Questionnaire* e sulla *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey*.

La reattività delle vie aeree alla metacolina, espressa come la concentrazione di metacolina inalata che causa il 20% di diminuzione della FEV₁, è stata misurata all'arruolamento e a 24 settimane in quei partecipanti con un FEV₁ $\geq 70\%$ rispetto al loro valore previsto. La presenza o l'assenza del reflusso esofageo è stata accertata attraverso il monitoraggio ambulatoriale del pH. Il reflusso è stato considerato presente se il pH misurato è stato < 4 per $> 5,8\%$ di un periodo ≥ 16 h, che ha compreso almeno un pasto e 2 h in cui il paziente è stato disteso. I sintomi del reflusso gastroesofageo sono stati valutati attraverso l'uso del *Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Assessment Scale (GSAS)-Distress Version*^[**], che misura sia il numero sia la gravità dei sintomi.

In totale, 412 pazienti sono stati randomizzati ad uno dei due gruppi (esomeprazolo n=203, placebo n=199). I soggetti (età media 42 anni) erano per $> 60\%$ di sesso femminile. Molti avevano una funzione polmonare al limite inferiore del *range* normale e un controllo dell'asma molto scarso (JACQ medio 1,9). Circa il 15% dei partecipanti ha riportato una storia di reflusso gastroesofageo, ma con basso punteggio medio dei sintomi (numero di sintomi medio 6–7; punteggio del disagio medio 0,5–0,6). La presenza del reflusso gastroesofageo è stata determinata nel 40% dei partecipanti nel gruppo esomeprazolo e nel 41% di quelli nel gruppo placebo. Le caratteristiche dell'asma sono risultate simili nei due gruppi.

Circa il 42% dei partecipanti ha avuto un episodio di scarso controllo dell'asma, secondo la definizione che non comprendeva l'uso dei β -agonisti e il 61%, secondo la definizione che prevedeva l'uso di questi farmaci. Nel corso delle 24 settimane, circa il 18% dei pazienti ha richiesto una visita d'urgenza oppure un ciclo di prednisone. Le frequenze per anno degli episodi di asma scarsamente controllato (2,5 e 2,3 eventi per anno-persona, rispettivamente per il gruppo

esomeprazolo e placebo; $p=0,66$) e dei singoli componenti la definizione (ad es., una marcata riduzione dei valori dei picchi del flusso espiratorio, una visita d'urgenza) non sono state significativamente diverse tra i gruppi. I risvegli notturni dovuti all'asma si sono verificati in più di un'occasione in circa la metà dei partecipanti e la frequenza non è stata significativamente diversa tra i due gruppi (28 e 30 risvegli per anno-persona, rispettivamente per il gruppo esomeprazolo e placebo; $p=0,70$).

La funzione polmonare, la risposta broncodilatativa, il picco del flusso espiratorio, e la reattività delle vie aeree non è cambiata durante lo studio e non è stata significativamente differente tra i gruppi. I sintomi dell'asma, il controllo dell'asma e la qualità di vita sono migliorate leggermente nel corso dello studio, ma in misura non significativamente diversa tra i gruppi. I punteggi di misura dei sintomi associati al reflusso gastroesofageo hanno mostrato un piccolo miglioramento durante lo studio, ma non in misura significativamente diversa tra i gruppi.

Le analisi dei sottogruppi hanno mostrato che per tutti gli outcome non c'era nessuna significativa interazione tra un'anormale reflusso gastroesofageo, valutato attraverso la misura del pH e il gruppo di assegnazione, indicando che i pazienti con reflusso gastroesofageo documentato non presentavano una risposta agli inibitori della pompa protonica differente da quella dei pazienti senza reflusso documentato.

Durante lo studio sono stati registrati 11 eventi avversi gravi nel gruppo esomeprazolo rispetto a 17 con placebo.

I dati mostrano che il trattamento con inibitori della pompa protonica non fornisce un beneficio nei pazienti con asma scarsamente controllato e con nessuno o minimi sintomi di reflusso gastroesofageo.

Il monitoraggio ambulatoriale del pH e le caratteristiche cliniche non permettono di identificare un sottogruppo di pazienti che verosimilmente beneficerà di un trattamento di questo tipo.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio, viene sottolineato che studi precedenti hanno mostrato che il trattamento con inibitori della pompa protonica allevia l'asma associato al reflusso gastroesofageo sintomatico (Kiljander et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1091-97; Littner et al. *Chest* 2005; 128: 1128-35). Tuttavia, anche in questi pazienti il trattamento non diminuisce i sintomi in circa il 25% dei casi (Richter JE. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 658-64) e percentuali di risposta più basse sono state rilevate nei pazienti con malattia da reflusso non-erosiva (Wang C, Hunt RH. *Digestion* 2008; 78: Suppl 1 :31-41). Le ragioni di questa mancata efficacia sono diverse e comprendono, ad esempio, la mancanza di compliance, il posizionamento gastrico compromesso, lo svuotamento gastrico rallentato. Riguardo il metodo adottato dagli autori dello studio per monitorare il pH del reflusso, gli editorialisti esprimono i loro dubbi sulla validità del metodo che presenta molti limiti, sebbene sia ancora considerato lo standard di riferimento.

[*] Valori inferiori, tra 0 a 6, indicano un miglior controllo dei sintomi e una differenza minima dei punteggi di 0,5 è considerata clinicamente importante.

[**] Il numero dei sintomi varia da 0 a 15; valori inferiori, tra 0 e 3, nel punteggio di disagio indicano un condizione migliore.

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

Parole chiave: asma e reflusso gastroesofageo, esomeprazolo, RCT.

Riferimenti bibliografici

The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*; 2009; 360:1487-99.
Asano K, Suzuki H. Silent acid reflux and asthma control. *N Engl J Med*; 2009; 360: 1551-53.

Efficacia e sicurezza dell'antibioticoterapia a breve vs lungo termine nella sinusite batterica acuta: una metanalisi di studi randomizzati

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La maggior parte delle linee guida specifiche per il trattamento iniziale della sinusite batterica acuta (ABS) concordano sul tipo di antibiotico da somministrare e sulla durata appropriata del trattamento, dai 10 ai 14 giorni. Questa raccomandazione si basa principalmente sull'efficacia in termini microbiologici, di un trattamento ≥ 10 giorni, oltre che sull'inefficacia dell'antibioticoterapia nella tonsillo-faringite acuta da streptococco quando viene ridotta la durata del trattamento (*Falagas ME et al. Mayo Clin Proc 2008; 83: 880-9*).

Alla luce della mancanza di dati sull'efficacia di un trattamento di minore durata e considerando che, nella terapia di un'otite acuta (causata dallo stesso patogeno della sinusite), una strategia del genere non si è dimostrata di minore efficacia della terapia standard (*Kozyrskyj AL et al. JAMA 1998; 279: 1736-42*), l'obiettivo di questa metanalisi di RCT, quasi tutti in doppio cieco e di elevata qualità, è stato quello di valutare il profilo efficacia-sicurezza di un trattamento per l'ABS, con i medesimi antibiotici e alle stesse dosi ma con una differente durata della terapia.

Tramite una ricerca effettuata sulle banche dati PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials e tra i riferimenti bibliografici degli studi analizzati, sono stati selezionati solo RCT che incontravano i seguenti criteri di inclusione: pazienti di qualsiasi età con ABS, diagnosticata in base a criteri clinici, con o senza l'uso di immagini complementari, criteri microbiologici o di laboratorio; confronto di due trattamenti uguali per tipo e dose giornaliera di antibiotico ma differenti per durata di somministrazione (uno a breve termine -fino a 7 giorni-, l'altro a lungo termine -durata maggiore del primo di almeno 2 giorni); valutazione di almeno 30 pazienti per ciascuno dei due bracci in trattamento; documentazione dei dati su completa guarigione, efficacia microbiologica, recidive, eventi avversi e/o ritiro a causa di questi ultimi. Sono stati inclusi gli studi su pazienti colpiti da infezione di tipo misto se riportavano, nello specifico, dati sui pazienti con ABS o, altrimenti, se i pazienti con ABS costituivano la maggior parte della popolazione dello studio ($>70\%$).

La scala Jadad è stata utilizzata per valutare la qualità metodologica dei trial. L'ABS è stata definita come la presenza di un quadro sintomatologico clinico, di durata >30 giorni, caratterizzato da congestione o ostruzione nasale, rinorrea purulenta e acquosa, dolore ai denti o nell'area maxillo-facciale, tosse, febbre e alitosi.

Per valutare il profilo di efficacia, la principale misura di esito è stata definita come il successo clinico della terapia nella popolazione *per protocol* (PP), inteso come risoluzione completa o miglioramento della sintomatologia e valutato durante il *test of cure* in ciascun trial (periodo di tempo per determinare l'outcome principale di efficacia clinica).

Gli esiti secondari erano l'efficacia microbiologica, ovvero l'eradicazione dell'agente patogeno dalle colture preparate dopo il trattamento, o in mancanza di colture, presunta eradicazione, in base agli esiti clinici, e come la recidiva, intesa come ricomparsa della sintomatologia in quei pazienti che al tempo del *test of cure* erano risultati completamente guariti o in fase di miglioramento.

L'outcome primario di sicurezza comprendeva la rilevazione di tutti gli eventi avversi, manifestatisi entro la fine del follow-up in ogni studio; gli abbandoni degli studi a causa degli eventi avversi costituivano l'outcome secondario.

L'analisi di sensibilità è stata limitata ai trial che confrontavano i trattamenti di 5 giorni verso quelli di 10. Le diverse durate di trattamento soltanto con antibiotici β -lattamici sono state confrontate in un'analisi per sottogruppi.

I 12 RCT eleggibili, di cui 10 in doppio cieco, includevano pazienti adulti affetti da ABS non complicata e confermata da esami radiografici. I pazienti nel braccio in trattamento a breve durata ricevevano una terapia di 5 giorni (in 8 trial), di 3 giorni (in 2 trial), di 4 e di 7 giorni (ciascuna in

uno dei due trial rimanenti). I pazienti nel braccio in trattamento a lunga durata ricevevano una terapia di 10 giorni (in 10 trial), di 6 e di 7 giorni (rispettivamente nei due trial rimanenti).

In sette dei 12 RCT, la durata della terapia era di 5 giorni, per il trattamento a breve termine e di 10 per quello a lungo termine. Sono stati utilizzati gli antibiotici β -lattamici in 6 trial, i fluorochinoloni in due, telitrolimicina in 2, azitromicina e trimetoprim/sulfametossazolo in ciascuno nei due trial rimanenti.

Dal confronto tra i trattamenti a breve (3-7 giorni) e a lunga (6-10 giorni) durata non sono emerse differenze per qualsiasi outcome valutato:

- *successo clinico*: 12 RCT, 4430 pazienti, odds ratio (OR) 0,95 [IC 95% 0,81-1,12],
- *efficacia microbiologica*: 3 trial, 511 batteri isolati, OR 1,30 [0,62-2,74],
- *recidive*: 5 trial, 1396 pazienti, OR 0,95 [0,63-1,42],
- *eventi avversi* (stimati come percentuale di pazienti che riportavano eventi avversi): 10 trial, 4172 pazienti, OR 0,88 [0,71-1,09],
- *ritiro dei pazienti dal protocollo di studio a causa di eventi avversi*: 11 trial, 4562 pazienti, OR 0,88 [0,61-1,29].

L'analisi di sensibilità effettuata non ha riportato differenze per:

- *successo clinico*: 7 RCT, 2715 pazienti, OR 0,98 [0,79-1,22],
- *recidive*: 4 RCT, 1344 pazienti, OR 0,91 [0,60-1,37],
- *ritiro dei pazienti dal protocollo di studio a causa di eventi avversi*: 6 RCT, 2541 pazienti, OR 1,02 [0,63-1,64].

Tuttavia, nei pazienti trattati per 5 giorni sono stati osservati minori eventi avversi rispetto ai pazienti trattati per 10 giorni: 5 RCT, 2151 pazienti, OR 0,79 [0,63-0,98].

L'analisi dei sottogruppi, effettuata sui β -lattamici, non ha riportato differenze tra i due bracci in trattamento per qualsiasi outcome misurato:

- *successo clinico*: 6 RCT, 2649 pazienti, OR 0,95 [0,76-1,20],
- *recidive*: 3 RCT, 1075 pazienti, OR 0,90 [0,58-1,39],
- *eventi avversi* (stimati come percentuale di pazienti che riportavano eventi avversi): 5 trial, 2217 pazienti, OR 1,03 [0,65-1,62],
- *ritiro dei pazienti dal protocollo di studio a causa di eventi avversi*: 5 RCT, 2317 pazienti, OR 0,71 [0,39-1,27].

I risultati di questa metanalisi suggeriscono che il trattamento a breve termine (in media 5 giorni) presenta la stessa efficacia di quello a lungo termine (in media 10 giorni) e, inoltre, una minore comparsa di eventi avversi (marginalmente statisticamente significativa).

Pertanto, considerando che un trattamento tradizionale di 10 giorni può essere associato ad una maggiore tossicità, ad una minore aderenza al trattamento da parte del paziente, allo sviluppo di resistenza batterica all'antibiotico, un'antibioticoterapia di breve durata può diventare il trattamento standard per l'ABS.

Andrebbe, infine, sottolineata l'importanza della valutazione del singolo caso da parte del clinico, così da evitare che la durata di una terapia antibiotica non venga inappropriatamente ridotta nel caso di risposta inadeguata al regime terapeutico somministrato.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: amoxicillina-clavulanato, azitromicina, cefixime, cefuroxime, faropenem, trimetoprim/sulfametossazolo, sinusite, metanalisi.

Riferimento bibliografico

Falagas ME et al. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. Br J Clin Pharmacol 2008; 67: 161-71.

Moxifloxacin versus etambutolo nel trattamento iniziale della tubercolosi: un trial di fase II, controllato, randomizzato e in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Lo sviluppo di nuovi regimi terapeutici per il trattamento della tubercolosi è una priorità fondamentale per la salute pubblica, soprattutto alla luce della duplice necessità di ridurre i tempi del trattamento (della durata di 6 mesi) e di identificare nuovi principi attivi efficaci contro i ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* resistenti ai farmaci di prima scelta, quali isoniazide e rifampicina. A tal proposito, tenendo in considerazione i risultati di alcuni studi (*Antimicrob Agents Chemoter* 1998;42:2066. *J Antimicrob Chemoter* 1999;44:393. *Antimicrob Agents Chemoter* 1998;43:85. *Antimicrob Agents Chemoter* 2001;45:3482) che in vitro e in modelli murini avevano dimostrato una potente attività contro *M. tuberculosis* della moxifloxacin, appartenente alla classe dei fluorochinoloni, questo studio si pone come obiettivo la dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza di questo antibiotico nel trattamento iniziale della tubercolosi.

Si tratta di un RCT di fase II, in doppio cieco, monocentrico per il quale sono stati reclutati soggetti che presentavano espettorato positivo per il bacillo della tubercolosi, senza storia di precedenti trattamenti, di età a partire dai 18 anni, con segni e sintomi di tubercolosi polmonare, inclusi una radiografia del torace anormale e almeno uno striscio dell'espettorato positivo per bacilli acido-alcool resistenti alla colorazione di Ziehl-Neelsen. I potenziali partecipanti sono stati sottoposti ad uno screening basale che includeva alcuni esami ematici, quali emocromo, funzionalità epatica, funzionalità renale e sierologia per il virus dell'HIV, una radiografia del torace e un esame colturale per micobatteri con antibiogramma.

I pazienti sono stati stratificati in base al sierostato per l'HIV e sono stati randomizzati a blocchi di 4 in un gruppo in terapia con moxifloxacin alla dose di 400 mg + etambutolo-placebo o in un gruppo in terapia con etambutolo 15-20 mg/kg + moxifloxacin-placebo (gruppo controllo). Inoltre i pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto isoniazide 300 mg, rifampicina 450 mg (se di peso <50 kg) o 600 mg (se di peso >50 kg) e pirazinamide 20-25 mg/kg. Tutti i trattamenti sono stati somministrati per 5 giorni a settimana, per 8 settimane, al termine delle quali i partecipanti sono passati alla fase in aperto del trial e trattati con isoniazide e rifampicina 2 volte a settimana per altri 4 mesi. Nel corso del trial i pazienti sono stati sottoposti a visite a cadenza settimanale nelle quali sono state valutate le condizioni cliniche e l'insorgenza di reazioni avverse; a cadenza mensile sono stati eseguiti esami ematici (transaminasi, creatinemia ed emocromo); alle settimane 2, 4, 6 e 8 è stato eseguito un elettrocardiogramma e a cadenza settimanale è stato raccolto un campione dell'espettorato (spontaneo o indotto) per l'esame microscopico su vetrino e l'esame colturale con antibiogramma.

End point primario dello studio era la percentuale di pazienti il cui esame colturale dell'espettorato risultasse negativo dopo 8 settimane di trattamento.

Da ottobre 2004 a marzo 2007, sono stati sottoposti allo screening iniziale 197 pazienti, dei quali 170 sono stati randomizzati a moxifloxacin (n=74) o a etambutolo (n=72). Al basale, i due gruppi presentavano le stesse caratteristiche ad eccezione della più alta percentuale di pazienti con cavitazioni polmonari alla radiografia del torace e di un peso medio inferiore di 4 kg nel gruppo moxifloxacin rispetto a etambutolo.

I risultati dello studio sono stati i seguenti:

- l'80% dei 74 pazienti nel gruppo moxifloxacin e il 63% dei 72 soggetti nel gruppo etambutolo hanno presentato colture dell'espettorato negative alla settimana 8. Gli esami colturali disponibili alla settimana 8 (cioè non esclusi a causa soprattutto di contaminazioni) erano 64 nel gruppo con moxifloxacin, dei quali 59 negativi (92%) e 61 nel gruppo controllo, dei quali 45 negativi (74%).

I pazienti assegnati al gruppo moxifloxacina hanno iniziato a presentare la negativizzazione delle colture dell'espettorato più rapidamente rispetto al gruppo con etambutolo; dopo solo una settimana, 9 (13%) dei 69 pazienti del gruppo con moxifloxacina hanno presentato colture negative in confronto a 2 (3%) dei 68 nel gruppo con etambutolo; i pazienti assegnati al gruppo con moxifloxacina hanno presentato una conversione della coltura dell'espettorato maggiore rispetto al gruppo con etambutolo ad ogni settimana, ad eccezione delle settimane 6 e 7.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, non sono state rilevate differenze fra i due gruppi: 16 eventi avversi seri (8 in ciascun gruppo) in 12 pazienti, di cui solamente uno (una reazione cutanea di grado 3 verificata nel gruppo in terapia con etambutolo) riconducibile ai farmaci. I decessi registrati sono stati 8 mentre le interruzioni del trattamento per effetti tossici sono state 5 (2 casi di nausea e vomito e 1 caso di parestesia e atassia nel gruppo con moxifloxacina; 2 casi di rash e prurito e 1 di neuropatia periferica nel gruppo con etambutolo)

Alla luce dei risultati ottenuti, la moxifloxacina, rispetto all'etambutolo, induce in misura maggiore la negativizzazione delle colture dell'espettorato di soggetti con tubercolosi polmonare. Per questa ragione, unitamente al fatto che si è dimostrato un farmaco ben tollerato, potrebbe essere impiegato in combinazione con altri antitubercolari di prima scelta, nella terapia iniziale della tubercolosi, accorciandone potenzialmente anche la durata, e nel trattamento di forme tubercolari indotte da ceppi resistenti a isoniazide e a rifampicina. Per meglio chiarire questi due ultimi aspetti saranno però necessari altri trial.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo, riprendendo le conclusioni degli autori, ribadisce la dimostrata attività antimicobatterica degli antibiotici fluorochinolonici di quarta generazione, quali gatifloxacina e moxifloxacina, sottolineando la necessità di regimi terapeutici antitubercolari ben tollerati, di breve durata e allo stesso tempo efficaci.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: moxifloxacina, etambutolo, tubercolosi, RCT.

Riferimenti bibliografici

Conde MB et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet* 2009; 373: 1183-89.

Rieder HL. Fourth-generation fluoroquinolones in tuberculosis. *Lancet* 200; 373: 1148-49.

Effetti della terapia precoce versus terapia tardiva nell'HIV: lo studio NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design)

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

L'introduzione della terapia antiretrovirale ha ridotto drasticamente la progressione di malattia e la mortalità dei pazienti affetti da HIV, ma il momento ottimale per iniziare la terapia rimane ancora da chiarire. Le attuali linee guida raccomandano il trattamento per i pazienti asintomatici quando la conta dei CD4+ è <350 cellule/mm³ sulla base dei dati osservazionali raccolti nel tempo; mancano però evidenze da studi randomizzati.

I dati che stanno emergendo sui benefici di un trattamento antiretrovirale precoce, inclusi una migliore risposta alla terapia e una preservazione della risposta immune, suggeriscono che iniziare più precocemente una terapia antiretrovirale può migliorare gli esiti nel lungo termine.

In questo studio, in una prima analisi sono stati valutati tutti i pazienti HIV positivi con una conta cellulare di CD4+ compresa tra 351 e 500 cellule/mm³ e in una seconda tutti i pazienti con CD4+ >500 per mm³ che non avessero ricevuto in precedenza terapia antiretrovirale e senza una storia di

AIDS conclamato per determinare se l'inizio precoce di una terapia antivirale sia associato ad una sopravvivenza migliore rispetto ad una terapia posticipata.

I dati sono stati raccolti dalla collaborazione di 22 gruppi di ricerca del Nord America e Canada all'interno dello studio NA-ACCORD (*North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design*). Sono state condotte analisi parallele su due distinti gruppi di pazienti che hanno ricevuto assistenza medica tra Gennaio 1996 e Dicembre 2005.

La terapia antiretrovirale era costituita da un regime di almeno 3 farmaci antiretrovirali che comprendeva un inibitore delle proteasi, un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o tre inibitori nucleosidici inclusi abacavir o tenofovir.

Sono stati confrontati i tassi di mortalità da qualsiasi causa nel gruppo che ha iniziato la terapia precocemente (early therapy) con quelli del gruppo che ha cominciato la terapia con una conta cellulare di CD4+ al di sotto di 351 (deferred therapy). Il follow-up è cessato alla morte, a 1 anno dopo l'ultima conta cellulare o nel Dicembre 2005 (a seconda di quale evento si sia verificato prima).

Nella prima analisi, sono stati inclusi 8362 pazienti con una conta cellulare di CD4+ compresa tra 350 e 500. Di questi 2084 (25%) hanno iniziato la terapia antiretrovirale entro il range di interesse, 6278 (75%) ha rimandato la terapia finché la conta dei CD4+ non era scesa al di sotto del livello inferiore del range (350). Dei pazienti del gruppo deferred-therapy 2829 (45%) non hanno mai avuto una conta cellulare al di sotto di 351 CD4+; i dati relativi al 22% dei pazienti non sono stati inclusi perché i pazienti avevano iniziato la terapia oltre l'intervallo stabilito di 6 mesi dopo la prima conta cellulare CD4+ che andava da 351 a 500 cellule. Gli altri 3449 pazienti (55%) sono arrivati ad una conta di CD4+ ≤ 350 cellule e di questi pazienti 803 hanno iniziato la terapia entro i sei mesi dopo la prima conta cellulare ≤ 350 .

Si sono verificati 137 decessi nel gruppo early-therapy e 238 nel gruppo deferred. Il tasso grezzo di mortalità nel gruppo early-therapy era di 1,6 morti per 100 persone-anno. Il tasso del gruppo deferred non è stato calcolato a causa dei dati censurati per violazioni del protocollo.

Il rischio relativo di morte nel gruppo deferred-therapy, se confrontato con quello del gruppo early-therapy era di 1,69 (CI 95% 1,26-2,26; $p < 0,001$).

I risultati sono rimasti simili anche dopo aggiustamento per età; non si sono evidenziate significative interazioni tra gli effetti del ritardo dell'inizio della terapia ed età, sesso, livelli di HIV RNA, infezioni da HCV, storia di abuso di droghe per via endovenosa. Non per tutti i pazienti erano disponibili dati relativi ai livelli di RNA HIV. La valutazione dei pazienti per i quali si conoscevano tali dati hanno mostrato un rischio relativo di morte, comparato con quello del gruppo early simile a quello rilevato in precedenza (RR 1,63; CI 95% 1,21-2,19; $p = 0,002$). Escludendo i pazienti per i quali non c'erano dati sull'abuso di droghe e.v, il rischio per il gruppo deferred-therapy rispetto al gruppo early-therapy rimaneva significativamente elevato (RR 1,66; CI 95% 1,02-2,70; $p = 0,04$). Aggiustando i risultati per storia di pregresso utilizzo di droghe il rischio nel gruppo deferred-therapy era attenuato inferiore (RR 1,28; CI 95% 0,85-1,93; $p = 0,23$); i pazienti con anamnesi positiva per utilizzo di droghe avevano un rischio di morte più elevato rispetto ai pazienti senza storia di abuso (RR 1,64; CI 95% 1,10-2,44; $p = 0,01$).

Sono stati esclusi i gruppi sui quali non si erano raccolti dati riguardo alla co-infezione da HCV e i risultati erano simili a quelli dell'analisi primaria (RR 1,71; CI 95% 1,20-2,45; $p = 0,03$). La presenza di infezione da HCV era associata ad aumentato rischio di morte (RR 1,85 CI 95% 1,07-3,23; $p = 0,03$). Dopo l'esclusione di pazienti con infezione HCV il rischio di morte nel gruppo deferred-therapy rimaneva significativamente elevato (RR 1,52; CI 95% 1,01-2,28 $p = 0,04$).

Nella seconda analisi sono stati inclusi 9155 pazienti con una conta cellulare di CD4+ > 500 cellule, dei quali 2220 (24%) hanno iniziato la terapia antiretrovirale entro 6 mesi dalla prima conta linfocitaria risultata all'interno del range di interesse (351-500) rispetto a 6935 (76%) che hanno ritardato l'inizio della terapia. Di questi ultimi pazienti del gruppo deferred-therapy 3054 (44%) non

hanno mostrato una conta cellulare inferiore a 500 CD4+; 3881 hanno raggiunto livelli di cellule CD4+ <500. Di questi pazienti 539 (14%) hanno iniziato terapia antiretrovirale entro 6 mesi dalla prima conta cellulare risultata ≤ 500 . La percentuale di pazienti che iniziava la terapia antiretrovirale con livelli di CD4+ >500 ha raggiunto un picco nel 1999 del 15%, mentre è sceso fino a meno del 10% nel 2003.

Si sono verificati 113 decessi nel gruppo early-therapy e 198 nel gruppo deferred. Il tasso grezzo di mortalità nel gruppo early-therapy era di 1,3 morti per 100 persone-anno. Anche in questo caso il tasso del gruppo deferred non è stato calcolato a causa dei dati censurati per violazioni del protocollo.

Come nell'analisi precedente, la mortalità tra i pazienti del gruppo deferred-therapy rispetto al gruppo early-therapy, aumentava del 94% (RR 1,94; CI 95%, 1,37- 2,79; $p < 0,001$). Dopo le analisi ristrette per i pazienti per i quali erano disponibili i dati riguardo ai livelli di HIV RNA, il rischio relativo per il gruppo deferred-therapy appariva simile all'analisi primaria (RR 1,85; CI 95%, 1,20- 2,86, $p = 0,006$). Dopo l'esclusione dei gruppi per cui non erano stati raccolti dati riguardanti lo stato di infezione da HCV, il rischio di morte era simile a quello dell'analisi primaria (RR 2,03; IC 95%, 1,37-3,01; $p < 0,001$) e anche dopo l'esclusione dei pazienti con infezione da HCV, il rischio di morte per il gruppo deferred-therapy era rimasto nettamente elevato (RR 1,90; IC 95% 1,14-3,18; $p = 0,01$). Anche in questo caso, il rischio di morte non era stato significativamente associato con la razza o il livello di HIV RNA al basale. Il sesso femminile era stato associato ad un aumentato rischio di morte, ma perdeva di significatività dopo adeguamento per i livelli di HIV RNA al basale, abuso di droghe ev o presenza di infezione da HCV. Pochissimi pazienti in deferred-therapy sono passati ad una conta di CD4+ <351. Quando i dati di questi pazienti sono stati limitati alla prima conta CD4+ <351, il rischio relativo di morte tra i pazienti in deferred-therapy con CD4+ compresi tra 351 e 500 rispetto ai pazienti in early-therapy con conta di CD4+ >500, era 1,80 (IC 95% 1,24- 2,62; $p = 0,002$).

Il regime antiretrovirale e la percentuale di pazienti andati incontro a soppressione virale (come indicatore di aderenza alla terapia) erano simili nei gruppi e l'aumento del rischio di morte riscontrato per i pazienti che rimandavano il trattamento era simile lungo i 10 anni di studio.

I benefici di una terapia precoce vanno valutati contro i potenziali effetti avversi: i nuovi farmaci antiretrovirali sono più potenti, hanno minori effetti collaterali e possono essere somministrati meno frequentemente rispetto ai precedenti regimi terapeutici; questo facilita una maggiore compliance e aderenza alla terapia che si traducono anche in una minore rischio di farmacoresistenza.

Condizioni morbose non strettamente correlate all'infezione da HIV si sono verificate in percentuali diverse tra i pazienti dei due gruppi; livelli minori di cellule CD4+ sono associati ad un più alto rischio di insufficienza cardiovascolare, epatica, renale, con condizioni neoplastiche non strettamente HIV correlate e il ricorso ad una terapia in epoca più precoce sembrerebbe ridurre il rischio di queste condizioni morbose.

Gli autori concludono che iniziare la terapia antiretrovirale prima che la conta cellulare di CD4+ scenda al di sotto di un valore prestabilito aumenta significativamente la sopravvivenza rispetto ad un inizio posticipato a uno stadio più avanzato (69% nei pazienti con $350 > CD4+ > 500$; 94% nei pazienti con $CD4+ > 500$). Inoltre, iniziare precocemente la terapia antiretrovirale, a livelli più alti di CD4+, riduce il rischio di alcuni effetti tossici tipici della terapia stessa come neuropatia periferica, anemia, e insufficienza renale. Di contro, non si conoscono ancora gli effetti a lungo termine della terapia antiretrovirale.

Questo lavoro, benché abbia vari punti di forza tra cui la durata, il consistente numero di pazienti reclutati, il disegno dello studio, simile per certi aspetti ad un trial randomizzato, presenta anche vari limiti come la presenza di bias propri degli studi osservazionali. Per questo motivo sarebbero

necessari trial clinici randomizzati per poter mostrare il vantaggio in termini di sopravvivenza della terapia precoce.

L'editoriale di accompagnamento, sottolinea l'importanza di stabilire quale sia il momento ottimale per iniziare la terapia antiretrovirale nel paziente HIV positivo asintomatico: questo infatti è stato uno dei punti centrali e oggetto di controversie nella cura di pazienti con HIV fin dall'introduzione del primo agente antiretrovirale, più di due decenni fa. Vengono sottolineati, inoltre, i limiti e i punti di forza dello studio, insieme alla considerazione che, non essendo uno studio randomizzato, i pazienti che hanno iniziato la terapia precocemente potrebbero aver tenuto uno stile di vita che abbia in qualche modo contribuito alla salvaguardia della propria salute. Pertanto anche dall'editoriale emerge la necessità di un trial randomizzato per provare le crescenti osservazioni cliniche che indirizzano verso un più precoce inizio della terapia antiretrovirale.

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

Parole chiave: HIV, terapia antiretrovirale, studio osservazionale.

Riferimenti bibliografici

Kitahata M et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med 2009; 360: 10.1056/nejmoa0807252.

Sax PE, Baden LR. When to start antiretroviral therapy-Ready when you are? N Engl J Med 2009; 360: 10.1056/nejme0902713.

Supplementi di vitamina A in età neonatale per la prevenzione di mortalità e morbidità nell'infanzia: una revisione sistematica di trial clinici controllati

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

I supplementi di vitamina A impiegati come profilassi nei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni, sembrano rappresentare un intervento efficace per il miglioramento della sopravvivenza nei paesi in via di sviluppo (*Jones J et al. Lancet 2003; 362: 65-71*). Tre revisioni sistematiche precedenti hanno mostrato una riduzione del 23-30% della mortalità infantile con l'uso di tali supplementi; simili benefici in termini di sopravvivenza sono stati riportati anche in alcuni trial che includevano bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 mesi, mentre non è stata riscontrata alcuna riduzione nella mortalità nei neonati di 1-6 mesi. Una recente revisione ha concluso che la somministrazione neonatale di supplementi di vitamina A è associata a una riduzione della mortalità del 20% nei bambini <6 mesi e ne ha consigliato l'uso come intervento di sanità pubblica, in particolare in Asia.

Obiettivo di questa revisione sistematica è stato valutare gli effetti dell'uso in profilassi neonatale di supplementi di vitamina A di sintesi su mortalità e morbidità durante l'infanzia e sulla comparsa di reazioni avverse precoci.

La ricerca bibliografica è stata condotta su diversi database tra cui Medline, CENTRAL, Embase, IBIDIS, CINHALL, HealthSTAR e sul sito www.clinicaltrials.gov fino al 5 luglio 2008, senza restrizioni di lingua. Allo scopo di identificare qualunque altro trial aggiuntivo o ancora in corso, sono stati contattati aziende fornitrici, esperti e autori di trial condotti di recente relativi all'uso di supplementi di vitamina A.

Nello studio sono stati inclusi trial randomizzati, "quasi-randomizzati" o randomizzati a gruppi, controllati vs placebo, che valutavano l'effetto della somministrazione a scopo profilattico di supplementi di vitamina A di sintesi durante il periodo neonatale (<1 mese), a prescindere dallo stato di integrazione materna di vitamina A prenatale o postatale, sulla mortalità e sulla morbidità durante l'infanzia (<1 anno), sugli eventi avversi precoci (comparsi entro la settimana successiva alla somministrazione del supplemento di vitamina A). I trial caratterizzati da un disegno fattoriale

con gruppi di intervento multipli risultavano eleggibili per l'inclusione nello studio. Sono stati esclusi dallo studio i trial che utilizzavano alimenti ricchi di vitamina A o β -carotene e quelli condotti su sottogruppi di bambini selezionati, con un peso alla nascita molto basso (<1500 g), positivi all'HIV, nati da madri HIV positive, malati o ricoverati in ospedale.

Per i trial che comprendevano ≥ 2 gruppi di trattamento e di un singolo gruppo di controllo, i dati sono stati raggruppati in base al gruppo di trattamento, incluse le variazioni delle caratteristiche di intervento, e sono stati confrontati con l'unico gruppo di controllo per evitare errori nell'analisi.

L'outcome primario era la valutazione della mortalità da tutte le cause nei bambini durante l'infanzia, nel periodo compreso tra l'inizio dell'intervento e l'ultimo follow-up entro 1 anno di età, e durante il periodo neonatale, tra l'inizio del trattamento e l'ultimo follow-up entro 1 mese di età.

Gli outcome secondari, misurati nel periodo compreso tra l'inizio del trattamento e l'ultimo follow-up entro 1 anno di età, erano rappresentati dalla mortalità per cause specifiche, quali diarrea, infezioni respiratorie acute e altre cause; morbilità quali diarrea, infezioni respiratorie acute o difficoltà respiratorie, tosse o naso gocciolante, infezioni auricolari, febbre e vomito; severità della morbilità valutata mediante visite ambulatoriali o ospedaliere e ricoveri ed eventi avversi precoci quali sporgenza della fontanella, vomito, irritabilità, diarrea e febbre comparsi entro una settimana dall'inizio del trattamento.

Gli autori hanno identificato 19 studi potenzialmente eleggibili, di questi, 8 sono stati esclusi, i restanti 11 hanno fornito dati relativi a 6 trial che rispondevano ai criteri di inclusione. I 6 trial inclusi sono stati condotti in paesi in via di sviluppo e riportavano dati di mortalità e di eventi avversi, mentre 3 trial riferivano anche dati rilevanti sulla morbilità.

Non sono emerse evidenze convincenti di una riduzione del rischio di mortalità durante l'infanzia (RR 0.92, 95% IC 0.75-1.12, $p=0.393$) o di un aumento nelle reazioni avverse precoci inclusa la sporgenza della fontanella (1.16, 0.81-1.65, $p=0.418$). Non è emersa nessuna variabile come importante fattore predittivo di mortalità, anche se i dati relativi a gruppi a rischio particolarmente importanti (alta prevalenza di cecità materna notturna e basso peso alla nascita), sono stati limitati. Dati limitati (da 1 a 4 trial) non hanno indicato una riduzione della mortalità durante il periodo neonatale (0.90, 0.75-1.08, $p=0.270$), della mortalità da cause specifiche, di morbilità comuni (diarrea e altro) e di ricoveri in ospedale.

Inoltre, sono emerse evidenze di un aumentato rischio di infezioni respiratorie acute e un ridotto rischio di visite ambulatoriali.

La revisione sistematica mostra alcuni punti di forza quali presenza di analisi di sensibilità e di meta-regressione e scarse evidenze di bias di pubblicazione, ma anche alcuni limiti specifici quali l'impossibilità di generalizzare i risultati ottenuti in paesi in via di sviluppo, scarsa disponibilità di dati su gruppi ad alto rischio, durata del follow-up variabile, utilizzo di sottogruppi multipli e analisi di meta-regressione che aumenta la possibilità di falsi positivi.

I risultati ottenuti da questa revisione sistematica mostrano che non ci sono evidenze convincenti di una riduzione del rischio di mortalità da tutte le cause durante l'infanzia o di un aumento del rischio dell'insorgenza precoce di eventi avversi dopo somministrazione, durante il periodo neonatale, di supplementi di vitamina A di sintesi.

I dati disponibili non indicano una riduzione della mortalità durante il periodo neonatale, della causa-specifica o di morbilità comuni. Non sussiste, quindi, alcuna giustificazione per la somministrazione neonatale di supplementi di vitamina A come intervento di salute pubblica nei paesi in via di sviluppo allo scopo di ridurre la mortalità e la morbidità infantile.

Attualmente non esistono evidenze convincenti che mostrino una riduzione del rischio di mortalità da tutte le cause durante l'infanzia o un aumento del rischio di comparsa di eventi avversi precoci

dopo la somministrazione nel periodo neonatale di supplementi di vitamina A.

Il rischio di mortalità neonatale, le cause specifiche di mortalità, le morbidità comuni e i ricoveri ospedalieri non si riducono con la somministrazione di supplementi di vitamina A, sebbene il rischio di infezioni respiratorie acute risulti incrementato e il rischio di visite cliniche ridotto.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: vitamina A, somministrazione neonatale, revisione sistematica.

Riferimento bibliografico

S. Gogia and HS Sachdev. Neonatal vitamin A supplementation for prevention of mortality and morbidity in infancy: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338; b919.

Efficacia e sicurezza della terapia sostitutiva a base di nicotina nella riduzione assistita per smettere di fumare: revisione sistematica e metanalisi

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Il fumo rappresenta una delle più importanti cause di malattia e di morte prematura nei paesi sviluppati ed in quelli in via di sviluppo e, sebbene nel Regno Unito circa la metà di fumatori provi a smettere di fumare ogni anno, solo il 2-3% ci riesce. La terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT) rappresenta il metodo più diffuso per smettere di fumare. Non vi sono evidenze che dimostrino che la NTR comporti un'astinenza protratta ed, inoltre, nessuno studio ha mai valutato la sicurezza della NTR in concomitanza dell'abitudine al fumo.

L'obiettivo di questa revisione sistematica di RCT era valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia sostitutiva a base di nicotina.

È stata effettuata una ricerca nel periodo 1992-novembre 2007 nelle banche dati della Cochrane library, Medline, Embase, CINAHL, PsychINFO e Science Citation Index. I criteri d'inclusione erano: trial clinici pubblicati e non pubblicati condotti su una popolazione di fumatori dichiarati incapaci o riluttanti a smettere di fumare bruscamente; le formulazioni sostitutive a base di nicotina erano gomme o inalatori con o senza supporto motivazionale; il gruppo di controllo veniva esposto a placebo, nessun trattamento, altra terapia farmacologica o supporto motivazionale; l'obiettivo dei trial selezionati era l'astinenza dal fumo.

L'outcome primario della revisione sistematica era l'astinenza protratta per almeno sei mesi a partire da un qualunque momento prima della fine dello studio. Gli obiettivi secondari erano la prevalenza di astinenza e di riduzione del fumo alla fine del follow-up e l'insorgenza di eventi avversi.

Sette trial randomizzati e controllati vs placebo sono stati inclusi nello studio. In quattro, la terapia sostitutiva era a base di gomme alla nicotina, in due a base di dispositivi inalatori ed in uno era di libera scelta tra gomme, inalatori e cerotti. In totale, i trial inclusi nella revisione hanno avuto una durata di 12-26 mesi e hanno arruolato 2767 fumatori che hanno ricevuto una terapia sostitutiva a base di nicotina per 6-18 mesi.

La percentuale di fumatori che hanno raggiunto l'astinenza dal fumo per sei mesi con la terapia sostitutiva a base di nicotina è stata il doppio rispetto ai fumatori esposti a placebo (RR 6.75 vs 2.06, 95%CI 1.34-3.15), ma il tasso di incidenza è stato basso.

L'astinenza e la riduzione protratta del fumo sono state valutate dalla sesta settimana (dalla seconda in un solo studio) alla fine del follow-up. La prevalenza dell'astinenza e della riduzione del fumo sono state valutate ad un mese, a tre mesi, a sei mesi, a dodici mesi e a venti mesi dalla fine del trattamento.

Com'era prevedibile, il tasso di astinenza protratta è stato basso, 1.6% nei soggetti esposti a terapia sostitutiva vs 0.4% nel gruppo placebo; la prevalenza di astinenza alla fine del follow-up è stata del 9.3% vs 5.4%, rispettivamente. I risultati sulla riduzione del fumo sono stati più soddisfacenti. Alla fine del follow-up i fumatori esposti a terapia sostitutiva hanno ridotto l'abitudine al fumo $\geq 50\%$ nel 21.8% dei casi, rispetto al 16.5% nel gruppo placebo; il tasso di riduzione protratta è stato del 6.3% vs 1.6%, rispettivamente.

Non sono state evidenziate differenze significative nei due gruppi sugli eventi avversi. Si sono verificate 4 morti nel gruppo trattato con terapia sostitutiva e 4 nel gruppo placebo (OR 1.00, 95%CI 0.25-4.02). Gravi eventi avversi si sono manifestati in meno dell'8% dei soggetti in entrambi i gruppi (OR 1.09, 95%CI 0.79-1.05). La sospensione del trattamento a causa degli eventi avversi si è verificata raramente (1,7% nella terapia sostitutiva e 1.3% nel placebo; OR 1.27, 95%CI 0.64-2.51). Casi di nausea si sono verificati più frequentemente nel gruppo trattato con terapia sostitutiva (8.7% vs 5.3%, OR 1.69, 95%CI 1.21-2.36).

A differenza di revisioni precedenti (*Hughes JR et al Nicotine Tob Res 2006;8:739-49,- Stead LF et al Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD005231,- Wang D et al Health Technol Assess 2008;12:1-135*), che hanno riportato solo la prevalenza dell'interruzione del fumo al termine del follow-up, in questa revisione è stata focalizzata l'attenzione anche sulla durata dell'interruzione.

I risultati dimostrano che rispetto a placebo, il doppio dei fumatori riesce a smettere di fumare per sei mesi con la terapia sostitutiva a base di nicotina. Questo equivale ad un aumento di circa il 3% di tutti i fumatori che riescono a prolungare la sospensione del fumo. Inoltre, la terapia sostitutiva si è dimostrata sicura nei fumatori e non ha comportato gravi problemi per la salute.

Conflitto d'interesse: questo studio è stato realizzato dall'UK Health Technology Assessment Programme (National Institute for Health Research). Un autore ha dichiarato di aver ricevuto compensi economici da Mc Neil (Helsinborg, Sweden) che ha sponsorizzato i trial nel report ma non in relazione ad alcuna ricerca sulla riduzione assistita a base di nicotina.

Parole chiave: nicotina, fumo, revisione sistematica.

Riferimento bibliografico

Moore D et al. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338;b1024, doi:10.1136/bmj.b1024.

- Dispositivi medici in evidenza -

Allergia al lattice nei bambini: modalità e prevenzione

A cura delle Dott.sse Elisabetta Ciervo e Maria Cecilia Giron

Il lattice, sostanza naturale prodotta dall'albero della gomma (*Hevea brasiliensis*), è causa di reazioni di ipersensibilità immediata e tardiva essendo il materiale più diffuso per strumenti e dispositivi medici.

Nell'ultimo decennio c'è stata una riduzione significativa di eventi avversi indotti dal lattice grazie a programmi finalizzati ad evitarne l'esposizione.

La maggior parte delle reazioni avverse avviene all'interno di strutture sanitarie, soprattutto nel periodo intraoperatorio. Infatti, l'allergia al lattice è la seconda causa di anafilassi durante un intervento chirurgico e la principale causa di reazione allergica perioperatoria nel 76% dei casi in

una popolazione pediatrica (Murat I. *Paediatric Anaesth* 1993;3:339–343. Karila C et al. *Allergy* 2005; 60: 828–834). A seconda del metodo di diagnosi la prevalenza di sensibilità a questo materiale nella popolazione sanitaria varia dal 2,9% al 17%.

Secondo il database Medwatch dell’FDA circa il 70% degli eventi avversi coinvolge gli operatori sanitari con una prevalenza di sensibilizzazione pari al 12,5-15,8% fra gli anestesisti. I bambini sottoposti a più di otto interventi chirurgici presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare allergia, come dimostrato in soggetti con spina bifida (OR=29,2) o sottoposti più volte a chirurgia urologica o gastroenterologica nel periodo neonatale (OR=17,7) o affetti da allergia alimentare (OR=2,2). La cronologia e il numero di esposizioni a questo materiale sono considerati i fattori di rischio più importanti per lo sviluppo di allergia. La sensibilizzazione avviene principalmente per contatto del dispositivo in lattice con ferite o mucose durante la chirurgia o per inalazione di allergeni rilasciati nell’aria da guanti in lattice talcati. Durante l’intervento chirurgico il broncospasmo ed il collasso cardiocircolatorio sono i primi segnali di anafilassi riconosciuti che compaiono dopo 30-60 min dall’induzione dell’anestesia, dal momento che i sintomi precedenti (cioè dermatite, esantema, angioedema, orticaria prurito, rinite etc.) non vengono notati sul paziente perché di solito sedato e coperto da teli operatori.

La diagnosi di allergia può essere eseguita attraverso due esami: il “prick test” cutaneo e il radio allergosorbent test (RAST) che misura le IgE specifiche contro il lattice nel sangue. Il primo test è un esame economico, ad alta sensibilità e specificità ma da eseguire con opportune misure di sicurezza dovendo somministrare dosi concentrate di allergene. Il RAST è un test meno sensibile dal momento che solo il 60-90% dei pazienti sensibilizzati risulta positivo.

Per ridurre il rischio di reazioni allergiche nel periodo perioperatorio e nei relativi ambienti (sala operatoria e post-operatoria) le misure di prevenzione consistono in: identificazione di bambini a rischio o già sensibilizzati, messa a punto di protocolli pediatrici privi di prodotti in lattice, e stesura di elenchi di prodotti in materiale alternativo. L’immunoterapia o pretrattamenti specifici sembrano non essere efficaci nel prevenire gli eventi anafilattici.

La strategia attuale più efficace a ridurre l’incidenza è la completa omissione del lattice, pratica raccomandata dall’American College of Allergy, Asthma and Immunology. Negli ultimi anni sono stati commercializzati prodotti alternativi privi di lattice che, pur essendo più costosi, permettono con il loro impiego di evitare la spesa associata ad indagini diagnostiche, prolungamento del ricovero per reazione allergica, compenso assicurativo ai dipendenti che hanno acquisito la sensibilizzazione in ambiente sanitario. Nell’Hôpital Femme Mère Enfant di Lione in seguito a morte di un bambino per shock anafilattico da lattice ed ad altri due casi non fatali, è stata introdotta una politica gestionale basata sulla completa assenza di lattice nell’ambiente ospedaliero che dal 2002 ha determinato la mancanza di reazioni allergiche al lattice negli operatori sanitari e in più di 25.000 bambini sottoposti ad anestesia.

In conclusione, poiché l’allergia al lattice rappresenta un importante ed attuale rischio clinico, devono essere messe in atto strategie sanitarie finalizzate a ridurre l’esposizione di neonati, bambini, operatori sanitari ed individui atopici al fine di assicurare la completa assenza di lattice negli ambienti ospedalieri perioperatori.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: lattice, allergia, pediatria.

Riferimento bibliografico

De Queiroz M et al. Latex allergy in children: modalities and prevention. *Paediatr Anaesth*. 2009; 19: 313-9.

Stent medicati vs stent in soggetti di età superiore ai 75 anni: qual è la strategia terapeutica migliore? Outcome di 460 pazienti dopo un anno di osservazione

A cura della Dott.ssa Sara Castiglia

L'angioplastica coronarica, con impianto di stent metallici (BMS) o medicati (DES), è diventata una procedura comune per la rivascolarizzazione miocardica in pazienti di età >75 anni. L'impianto di DES sta diventando, in molti paesi, il trattamento di prima scelta nella cardiologia interventistica anche se, rispetto all'impianto di BMS, presenta costi maggiori e i suoi benefici non siano certi in termini di riduzione del tasso di infarto del miocardio (IM) e di morte. Queste due tipologie di stent, tuttavia, non sono mai state messe a confronto per quanto concerne i loro benefici e la loro sicurezza a breve e medio termine nella popolazione più anziana, sempre più numerosa e caratterizzata da specifiche condizioni (comorbidità, lesioni di maggiore gravità, utilizzo di più farmaci ecc.).

Lo scopo del presente studio è stato quello di confrontare la mortalità, ad un anno dall'impianto di DES e BMS, in pazienti di età >75 anni.

Si è trattato di uno studio di coorte di tipo retrospettivo che ha coinvolto pazienti (≥ 75 anni) sottoposti, tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2005, ad un intervento di angioplastica con impianto di uno stent presso il Reparto di Cardiologia dell'Ospedale Universitario di Toulouse-Rangueil (Francia). La sopravvivenza dei pazienti è stata valutata dopo un anno dall'impianto dello stent, periodo durante il quale sono stati registrati tutti gli eventi emorragici e cardiovascolari. Sono stati esclusi dallo studio tutti coloro a cui, durante l'angioplastica, non è stato impiantato lo stent, coloro che sono morti nel corso dell'intervento o quelli per cui non si disponeva di informazioni dopo la dimissione ospedaliera.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi: gruppo DES (n=167, $80,1 \pm 3,0$ anni, 69,5% maschi) e gruppo BMS (n=293, $81,7 \pm 4,1$ anni, 60,4% maschi). Circa il 60% dei pazienti di entrambi i gruppi erano ipertesi, il 50% affetti da iperlipidemia e il 30% fumatori. Durante la procedura chirurgica, la scelta della tipologia di stent è stata a discrezione del cardiologo.

Sono stati valutati i benefici clinici in termini di morte, eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), eventi cerebrovascolari e complicanze emorragiche (maggiori o minori). I MACE sono stati definiti come morte cardiaca, IM o rivascolarizzazione tramite angioplastica coronarica o bypass del vaso target. La morte poteva essere d'origine cardiaca, se improvvisa, inspiegata o se correlata ad una patologia cardiaca recente, o non cardiaca, se non provocata da patologie coronariche o cardiovascolari.

La diagnosi di IM era basata sulle definizioni riportate in un documento elaborato dal *Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee* (Alpert JS et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69). La rivascolarizzazione della lesione bersaglio (TLR), ovvero il segmento che dista 5 mm dalla porzione prossimale e distale dello stent, è stata definita come qualsiasi intervento percutaneo coronarico o bypass del vaso target dovuto a ristenoosi o altre complicanze della lesione (Cutlip DE et al. *Circulation* 2007; 115: 2344-51). La trombosi da stent è stata valutata utilizzando le linee guida dell'*Academic Research Consortium* (Mauri L et al. *NEJM* 2007; 356: 1020-9) e le emorragie maggiori e minori sono state definite secondo i criteri dello studio TIMI IIb (Antaman EM et al. *Circulation* 1999; 100:1593-601).

Dopo 12 mesi dall'intervento chirurgico, la mortalità per tutte le cause, cardiaca e il MACE sono stati più frequenti nel gruppo BMS rispetto al gruppo DES (15.7% vs 7,2%, $p=0.008$; 11.3% vs 3.0%, $p=0.002$; 15.7% vs 8.4%, $p=0.025$). Al contrario, il tasso di TLR è risultato simile in entrambi i gruppi così come l'incidenza di eventi emorragici maggiori (3.7% nel gruppo BMS vs 3.6% nel gruppo DES; $p=0.930$).

Dall'analisi statistica multivariata della sopravvivenza è emerso che il rischio relativo (RR) di morte, dopo un anno dall'intervento chirurgico, è stato significativamente maggiore nel gruppo

BMS rispetto al gruppo DES (RR=2.20; 95% CI 1.16-4.19; p=0.016). Tuttavia, quando sono stati esclusi i decessi verificatisi durante il primo mese, tale differenza non era più significativa (RR=1.33; 95% CI 0.63-2.82; p=0.456). Ciò suggeriva che la discrepanza nel tasso di mortalità tra i due gruppi era dovuta quasi interamente alle morti precoci, a loro volta correlate alle condizioni cliniche e coronariche dei pazienti prima che si sottoponevano all'impianto degli stent.

Per considerare le differenze basali tra i due gruppi, sulla base di un indice di propensione al trattamento con BMS, 113 pazienti DES sono stati confrontati con 113 pazienti BMS. Nessuna delle variabili studiate si è dimostrata significativamente differente tra i due gruppi. A 12 mesi le percentuali cumulative di tutte le cause di morte sono state il 7.1% nel gruppo DES vs l'8.0% nel gruppo BMS (p=0.801), mentre, dopo un mese, lo 0.9% nel gruppo DES vs il 6.2% nel gruppo BMS (p=0.065). Mediante l'analisi multivariata di Cox, aggiustata per età, creatinemia, gittata del ventricolo sinistro, dislipidemia ecc. il RR per tutte le cause di morte, ad un anno dall'intervento, calcolato nel gruppo BMS vs il gruppo DES, è stato 1.46 (95% CI 0.54-3.92; p=0.453).

Dallo studio non sono emerse differenze significative in termini di sicurezza e benefici clinici tra le due tipologie di stent in pazienti con età >75 anni. Si dovrebbe preferire il DES, in caso di determinate condizioni cliniche (diabete, lesioni estese, restenosi ecc.), per le quali è stata ampiamente dimostrata la sua efficacia nell'evitare la rivascolarizzazione ripetuta. Al contrario il BMS dovrebbe essere scelto nelle altre situazioni a fronte del suo basso costo e della necessità di una terapia antiaggregante di minor durata, che può essere interrotta precocemente in caso d'interventi chirurgici non pianificati, piuttosto frequenti in questa fascia d'età.

Questo studio presenta alcune limitazioni legate al suo disegno (di coorte, monocentrico, retrospettivo, privo di randomizzazione e con follow-up limitato ad un anno) e alla bassa probabilità di registrare differenze tra i due gruppi a causa della scarsa quantità di eventi, per cui è necessario interpretare con cautela i risultati non significativi. Studi che coinvolgono questa specifica fascia di popolazione sono però necessari perché i dati pubblicati sul confronto degli outcome in pazienti anziani sottoposti ad impianto di BMS e DES sono scarsi.

Alla luce dei risultati ottenuti, l'età non sembra rappresentare un elemento discriminante nella scelta del tipo di stent e i DES dovrebbero essere utilizzati solo per le indicazioni scientificamente riconosciute.

Parole chiave: stent, popolazione anziana, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Oulzein H et al. Drug-eluting or bare-metal stents in subjects over 75 years of age: what is the best therapeutic strategy? Data from 460 consecutive patients with 1-year outcome. *Cardiovasc Revasc Med* 2009; 10: 94-102

Trattamento di lesioni coronariche multiple con impianto simultaneo di stent medicati e metallici: follow-up clinico e risultati angiografici a medio termine

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza degli interventi percutanei coronarici (percutaneous coronary intervention, PCI) con impianto di stent metallici (bare-metal stent, BMS) a livello delle lesioni singole e multiple.

Rispetto ai BMS, gli stent medicati (drug-eluting stent, DES) si sono dimostrati sicuri e maggiormente efficaci nella riduzione dell'incidenza di rivascolarizzazione della lesione target (target lesion revascularization, TLR), sia in un singolo vaso sia in più vasi, soprattutto ad alto rischio di restenosi.

Poichè l'uso di DES risulta limitato dal costo elevato e dal potenziale rischio di trombosi, nello stesso paziente si può ricorrere ad un impianto simultaneo di DES, a livello delle lesioni ad alto rischio e di BMS nelle lesioni a basso rischio ("PCI ibrido").

Lo studio ha valutato gli outcome clinici a lungo termine e quelli angiografici a medio termine in pazienti con impianto di PCI ibrido, utilizzando un database dell'Ospedale Ferrarotto di Catania che raccoglie i dati relativi agli stent medicati. In particolare, sono stati analizzati retrospettivamente i dati su 186 pazienti con coronaropatia sottoposti a PCI ibrido tra maggio 2002 e maggio 2006.

Tutti i pazienti erano in trattamento con aspirina 100 mg/die. Una dose di carico pari a 300-600 mg di clopidogrel è stata somministrata il giorno prima del PCI in procedure elettive o durante la cateterizzazione nelle rivascolarizzazioni di emergenza, seguita da una dose giornaliera di 75 mg per almeno 6 mesi. In alternativa, è stata somministrata ticlopidina, ad una dose di 250 mg 2 volte/die.

Dopo le dimissioni, tutti i dati di follow-up clinico sono stati raccolti in modo prospettico tramite valutazioni cliniche o interviste telefoniche dirette. Il follow-up angiografico è stato programmato a 6-9 mesi dalla data della procedura (prima, se necessario), soprattutto in pazienti con lesioni complesse alla biforcazione, occlusioni totali croniche (CTO), lesioni dell'arteria coronaria principale di sinistra, a livello dell'ostio e dei piccoli vasi e con ≥ 2 stent impiantati.

La morte cardiaca è stata definita come decesso per morte improvvisa, infarto miocardico (IM) fatale o insufficienza cardiaca congestizia refrattaria. La diagnosi di IM si basava sulla definizione dell'ESC/ACCF/AHA/WHF 2007 (Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38), cioè un aumento totale della creatina-chinasi MB ≥ 3 volte il valore normale con o senza nuove onde Q patologiche in ≥ 2 derivazioni vicine. Nel TLR erano incluse tutte le rivascolarizzazioni ripetute all'interno dello stent o nei segmenti adiacenti prossimali o distali fino a 5 mm dallo stent. Gli eventi avversi cardiaci maggiori (major adverse cardiac events, MACE) sono stati definiti come un outcome composito di morte cardiaca, IM non fatale o TLR.

La restenosi era definita come una stenosi del diametro $>50\%$ evidenziata al follow-up angiografico a livello dello stent o nei segmenti adiacenti prossimali o distali fino a 5 mm dallo stent.

La trombosi dello stent è stata classificata secondo le definizioni dell'Academic Research Consortium (ARC) (Spaulding C, et al. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-97) come "acuta" quando si è verificata entro 24 ore dalla data della procedura, "subacuta" dopo un periodo compreso tra 1 e 30 giorni e "tardiva" dopo un periodo compreso tra 31 giorni e 1 anno. È stata definita "certa" quando l'angiografia ha confermato la presenza del trombo (con o senza occlusione dei vasi, associata a segni clinici o elettrocardiografici di ischemia acuta), "probabile" quando si è verificata una morte inspiegata entro 30 giorni dalla data della procedura o quando è stato documentato un IM, verificatosi in qualsiasi momento dalla data della procedura, in un'area irrorata dal vaso sottoposto a stent in assenza di conferma angiografica di trombosi dello stent. Infine, sono stati classificati come "possibili" i casi di morte inspiegata verificatasi dopo 30 giorni dalla data della procedura.

Su 5.350 pazienti sottoposti a PCI con stent tra maggio 2002 e maggio 2006, 186 soggetti (3,5%) hanno incontrato i criteri per l'impianto di un "PCI ibrido", in particolare 1 DES e 1 BMS nello stesso vaso (22%) o in vasi diversi, per un totale di 506 lesioni a livello di arterie coronarie native o di innesti di vene safene. Sono stati impiantati 582 stent, di cui 266 (45,7%) BMS e 316 (54,3%) DES. In 187 (59%) DES è stato utilizzato Cypher™ e in 129 (41%) Taxus®. Nell'89,8% dei pazienti (6% affetto anche da patologia dell'arteria coronaria principale di sinistra) è stata osservata una patologia multivasale e 7 pazienti (3,4%) sono stati trattati per ≥ 1 CTO. Poichè nel periodo in studio la maggior parte delle lesioni alla biforcazione si è verificata in pazienti che durante la procedura hanno ricevuto soltanto DES, non sorprende che soltanto in 9 pazienti (4,8%) sia stata trattata ≥ 1 lesione alla biforcazione.

Il numero medio di stent impiantati era pari a $3,1 \pm 1,2$ per paziente e $1,2 \pm 0,4$ per lesione. Nel 62,4% dei pazienti sono stati impiantati ≥ 3 stent e nel 43% dei pazienti sono stati somministrati inibitori della GP IIb/IIIa (abciximab 31,2% e tirofiban 11,8%).

Gli stent medicati sono stati impiantati più spesso a livello dell'arteria discendente anteriore sinistra (DES 50,3% vs BMS 32,7%; $p < 0,001$), mentre quelli metallici nell'arteria coronaria destra (BMS 33,8% vs DES 21,5%; $p = 0,001$). Gli stent medicati erano maggiormente impiantati nelle lesioni complesse (DES 67,1% vs BMS 33,8%; $p < 0,001$). Uno stent diretto è stato effettuato con maggiore frequenza utilizzando BMS vs DES (24,8% vs 11,4%; $p < 0,001$).

Il follow-up angiografico (periodo medio $8,6 \pm 4,4$ mesi dopo la data della procedura) era disponibile in 131 pazienti (70,4%), cioè in 417/582 stent (71,6%) e 367/506 lesioni (72,5%). Nei due gruppi, il livello basale di diametro della stenosi era lo stesso; il diametro del vaso di riferimento era superiore nel BMS vs DES ($3,18 \pm 0,51$ vs $2,79 \pm 0,39$ mm; $p < 0,001$) e le lesioni erano più lunghe nel gruppo trattato con DES vs BMS ($20,21 \pm 8,36$ vs $14,39 \pm 5,96$; $p < 0,001$). Rispetto ai pazienti sottoposti a DES, in quelli trattati con BMS risultavano superiori il diametro minimo del lume post-procedura ($3,13 \pm 0,52$ vs $2,75 \pm 0,40$ mm) e l'aumento acuto ($2,55 \pm 0,56$ vs $2,25 \pm 0,46$ mm; $p < 0,001$).

Al follow-up, rispetto a DES, la perdita tardiva del lume era statisticamente superiore con BMS ($0,67 \pm 0,73$ vs $0,35 \pm 0,71$ mm; $p < 0,001$). Complessivamente l'incidenza di restenosi era pari a 16,4%, in particolare 20,6% nel gruppo sottoposto a BMS e 12,9% con DES ($p = 0,034$).

Su 54 pazienti con restenosi, 30 (55%) erano stati trattati con BMS, 17 (32%) con DES e 7 (13%) con entrambi i tipi di stent.

L'incidenza di MACE intra-ospedalieri era 3,2%, con una mortalità cardiaca pari a 2,2%, un'incidenza di IM non fatale pari a 0,5% e di TLR pari a 0,5%. Il follow-up clinico a lungo termine è stato effettuato a 24 ± 22 mesi, con un'incidenza di MACE del 31,1% (quasi sempre entro il primo anno dalla data della procedura), una mortalità cardiaca del 4,3%, IM non fatale di 0,5% e TLR di 26,3%. Nel 50% dei casi, la causa di TLR era la restenosi di BMS, mentre nel 14,6% dei pazienti con TLR risultavano responsabili entrambi i tipi di stent. In 2 pazienti si è verificata una trombosi subacuta dello stent (1 caso confermato con l'angiografia e in 1 caso BMS era responsabile dell'evento; al momento dell'evento, entrambi i pazienti erano in trattamento con duplice terapia antiaggregante). Non si sono verificati casi di trombosi tardiva o molto tardiva.

Per determinare se il tipo di lesione poteva rappresentare un fattore determinante nella valutazione angiografica a medio termine del PCI ibrido, BMS e DES sono stati stratificati in due gruppi (tipo A/B1 e tipo B2/C) in base alla complessità della lesione. All'interno di ogni gruppo, non sono state osservate differenze statisticamente significative nelle caratteristiche demografiche e cliniche basali tra DES e BMS. In termini di caratteristiche basali angiografiche e precedenti alla procedura, le caratteristiche di restenosi peggiori sono state riscontrate più spesso nel sottogruppo trattato con DES rispetto a BMS. Nel tipo B2/C, rispetto a BMS, i pazienti sottoposti a DES mostravano una minore incidenza di perdita del lume e di restenosi ($p < 0,001$ e $0,007$ rispettivamente), mentre nelle lesioni di tipo A/B1 non sono state osservate differenze statisticamente significative ($p = 0,27$ e $0,76$ rispettivamente). Al contrario, quando BMS e DES sono stati stratificati in base alla lunghezza dello stent, l'incidenza di restenosi era, rispettivamente, pari a 20,7% vs 10,6% ($p = 0,04$), per stent > 20 mm di lunghezza, e 20,5% vs 14,5% ($p = 0,37$), per stent < 20 mm. Quando BMS e DES sono stati stratificati in base al diametro dello stent, l'incidenza di restenosi era, rispettivamente, pari a 19,3% vs 8,2% ($p = 0,025$), per stent > 3 mm, e 24,5% vs 15,7% ($p = 0,17$), per stent < 3 mm.

Dallo studio risulta che l'uso simultaneo di DES e BMS è sicuro e che nelle lesioni semplici i 2 stent hanno effetti simili (sia sull'incidenza di perdita tardiva del lume che di restenosi), mentre nelle lesioni complesse, è stato osservato che i BMS sono associati ad un'incidenza statisticamente superiore (doppia) di restenosi rispetto a DES.

Tuttavia, anche quando due lesioni vengono trattate con lo stesso stent, può accadere che le caratteristiche e la propensione alla restenosi differiscano, ad esempio per la quantità superiore di

tortuosità, angolazione del segmento, presenza di occlusioni, collegamenti con branche laterali e possibile compenso.

In pazienti con più di 1 lesione complessa, è preferibile utilizzare DES piuttosto che PCI ibrido. Quando sono presenti lesioni eterogenee, invece, può essere utilizzato il PCI ibrido.

Anche se in questa analisi l'incidenza totale di rivascolarizzazioni ripetute risultava superiore ad altri studi, la mortalità e l'incidenza di IM rimanevano basse.

Lo studio presenta diversi limiti, come il piccolo numero di pazienti inclusi, l'identificazione retrospettiva e non predeterminata dei diversi strati, il disegno in aperto, l'uso forzato di BMS e la mancanza di un follow-up in cieco. Inoltre, sono stati utilizzati due tipi differenti di DES con diverse incidenze di perdita tardiva del lume e di restenosi. Non è possibile escludere la possibilità che l'assenza di differenze nell'incidenza di restenosi sia dovuta alla mancanza di potere statistico che invece un numero superiore di pazienti avrebbe conferito.

È chiaro anche che il follow-up angiografico, rispetto a quello clinico soltanto, evidenzia l'incidenza di rivascolarizzazioni ripetute, nonostante i tentativi di includere solo gli eventi ischemici, il che può aver distorto i risultati relativi alla pratica clinica di routine. Dopo PCI non viene effettuata di routine la valutazione ecografica intravascolare; tuttavia, in entrambi i gruppi era presente tale limite. D'altra parte, è possibile escludere tutti i bias dovuti alla tecnica dipendente dall'operatore, in quanto entrambi i tipi di stent sono stati impiantati durante la stessa procedura.

Lo studio evidenzia che l'uso simultaneo di stent medicati e stent metallici risulta sicuro e fornisce risultati simili per i 2 stent soltanto in lesioni semplici. In lesioni complesse, rispetto a quelli medicati, gli stent metallici sono stati associati ad un'incidenza statisticamente maggiore di restenosi e di rivascolarizzazione del vaso target.

È necessario confermare tali risultati valutando anche il rapporto costo/beneficio nel contesto di PCI a livello di più vasi o più lesioni in cui viene trattato almeno un vaso di grande calibro.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: stent metallici/medicati, lesioni coronariche multiple, analisi retrospettiva in aperto.

Riferimento bibliografico

Mirabella F et al. Treatment of multilesion coronary artery disease with simultaneous drug-eluting and bare-metal stent implantation: clinical follow up and angiographic mid-term results. J Invasive Cardiol 2009; 21: 145–50.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311
sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

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

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

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Sara Castiglia (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Elisabetta Ciervo (Università di Padova) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) 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

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.

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@sagr.it con oggetto: CANCELLA.