



**Newsletter numero 48 del 01.12.2009**

---

**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**

- **Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e immunomodulatori biologici: un'associazione sempre più significativa**
- **Reporting delle misure di esito negli studi sull'uso off-label di gabapentin sponsorizzati dall'industria**
- **Associazione tra insulina e metformina o repaglinide in pazienti non obesi affetti da diabete di tipo 2: i risultati di un RCT in doppio cieco della durata di 12 mesi**
- **Efficacia a 3 anni della terapia combinata a base di insulina nel diabete di tipo 2**
- **Cinquant'anni di terapia antipertensiva con i diuretici tiazidici**
- **Antibiotici in gravidanza e rischio teratogeno**
- **Efficacia dei trattamenti per la sepsi grave**
- **Trattamento della polimialgia reumatica: una revisione sistematica**

**Dispositivi medici in evidenza**

- **Studio clinico controllato randomizzato ed analisi costo-efficacia dell'impiego di fasciatura antimicrobica a rilascio di argento per la cura dell'ulcera venosa degli arti inferiori (VULCAN trial)**
- **Benefici degli *stent* medicati rispetto a quelli metallici nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST: risultati a quattro anni dello studio randomizzato *PaclitAxel or Sirolimus-Eluting stent vs bare metal stent in primary angioplasty (PASEO)***
- **Stent medicati: uno studio sull'utilizzo a livello internazionale**

**Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e immunomodulatori biologici: un'associazione sempre più significativa**

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

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML), una patologia demielinizante del sistema nervoso centrale ad elevata mortalità, potrebbe costituire una reazione avversa (ADR) di classe dei nuovi farmaci immunomodulatori biologici.

Lo scopo di questo studio è stato quello di raccogliere e confrontare i casi di PML indotta da farmaco riportati nei principali database internazionali di segnalazione spontanea di ADR e in letteratura per identificare i principi attivi associati a questo evento.

I casi di PML indotta da farmaco sono stati ricercati in due database di segnalazione spontanea di ADR (US FDA-AERS e WHO-VigiBase). Per ognuno dei casi identificati, sono stati registrati data dell'evento, dati anagrafici del paziente (età e sesso), indicazione terapeutica, farmaci ritenuti sospetti dal segnalatore e il paese di origine del segnalatore. Per stabilire la correlazione tra PML e farmaco sono state analizzate le coppie farmaco-reazione in termini di caratteristiche del paziente, patologie di base e farmaci concomitanti.

I farmaci sospetti sono stati suddivisi in quattro gruppi principali: 1) anticorpi monoclonali (MAbs), 2) farmaci anti-HIV, 3) farmaci immunosoppressori convenzionali, 4) altri (compresi antineoplastici, anti-infettivi differenti da antivirali anti-HIV e tutti i farmaci appartenenti alle classi terapeutiche scarsamente rappresentate). Per fornire elementi aggiuntivi nella valutazione della relazione fra gruppo terapeutico e ADR, gli autori hanno classificato le segnalazioni di PML come "singole", quando solo un farmaco era riportato come sospetto, o "multiple", quando due o più farmaci erano considerati sospetti per lo stesso caso. Per valutare le differenze tra le percentuali dei casi singoli e multipli in ogni gruppo terapeutico, è stato utilizzato il test del chi-quadrato.

Per raccogliere i dati pubblicati in letteratura, sono stati riportati i case report e case series di PML presenti in MEDLINE ad ottobre 2008. Per consentire un confronto con i risultati ottenuti nell'analisi dei database, i casi recuperati in letteratura sono stati classificati in due gruppi secondo la data di pubblicazione: 1) precedenti il 2004 e 2) 2004-ottobre 2008.

Nel database FDA-AERS sono stati registrati complessivamente 214 casi (436 coppie farmaco-reazione), 118 (251 coppie farmaco-reazione) nel WHO-VigiBase e 140 in MEDLINE (169 coppie farmaco-reazione pubblicate prima del 2004 e 53 dal 2004 al 2008).

I gruppi terapeutici più frequentemente coinvolti nei casi di PML sono stati gli anticorpi monoclonali (MAbs), i farmaci immunosoppressori convenzionali e i farmaci anti-HIV. Differenze significative tra i gruppi terapeutici sono state osservate nei casi con un singolo farmaco sospetto [chi-quadrato complessivo=47.19 in FDA-AERS ( $p<0.0001$ ) e 32.72 in WHO-VigiBase ( $p<0.0001$ )]. Questa differenza era dovuta principalmente ai MAbs, che sono stati riportati più spesso nei casi come singoli farmaci sospetti [chi-quadrato=44.17 ( $p<0.0001$ ) e 30.05 ( $p<0.0001$ ), rispettivamente]. Gli altri gruppi terapeutici contenevano farmaci riportati più spesso come farmaci sospetti multipli, senza differenze significative fra di loro.

Per quanto concerne la classificazione in farmaci sospetti "singoli" vs "multipli" per principi attivi specifici, rituximab (28 vs 18 in FDA-AERS e 20 vs 9 in WHO-VigiBase) e natalizumab (9 vs 4 e 4 vs 3 rispettivamente) rappresentavano pressoché l'intero gruppo di MAbs. Il rapporto maschio/femmina nei pazienti con PML indotta da farmaco è stato di circa 1 in tutte le fonti; l'età media dei pazienti era simile nei database di segnalazione spontanea e in letteratura con un range che variava dai 51 anni nel WHO-VigiBase ai 45 anni in MEDLINE prima del 2004.

Quando sono state valutate le patologie concomitanti dei pazienti, è stato osservato un numero elevato di casi di PML indotta da farmaco nei pazienti affetti da HIV, in particolare nei database di segnalazione spontanea: 58 (27%) in FDA-AERS e 23 (19%) in WHO-VigiBase, mentre solo 3 casi (10%) in MEDLINE tra il 2004 e il 2008. Le patologie di base più frequenti sono risultate quelle linfoproliferative (28%), seguite dalle patologie autoimmuni (20%) e dai trapianti (5-10%).

I limiti dello studio sono legati all'uso dei database di segnalazioni spontanee di ADR: 1) mancanza di dettagli utili per la valutazione della causalità tra farmaco e reazione, 2) bias generale di sotto-segnalazione, 3) sovra-segnalazione di farmaci coinvolti in interventi regolatori per problemi di sicurezza (notoriety bias), 4) dipendenza dalla frequenza di segnalazione dal periodo totale di commercializzazione del farmaco (effetto Weber) e 5) bassa qualità dei dati (es. dati mancanti, segnalazioni duplicate).

Un altro possibile aspetto critico dell'analisi consiste nella suddivisione fra farmaci immunosoppressori convenzionali e MAbs. I farmaci immunosoppressori sono stati associati con maggior frequenza a malattie linfoproliferative (es. leucemia) e malattie autoimmuni (es. sclerosi multipla, psoriasi, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico). In passato, la PML non è mai stata associata a malattie autoimmuni, e non è mai stata considerata una ADR da farmaci immunosoppressori convenzionali. Dall'altro lato, la PML sta diventando un problema cruciale per i nuovi farmaci immunosoppressori, specialmente per i MAbs. Questo cambiamento potrebbe certamente essere spiegato dalla disponibilità di metodi più efficaci per la diagnosi della PML da una migliore conoscenza di questo argomento, ma ciò potrebbe essere spiegato anche dal fatto che la PML potrebbe essere una reazione avversa specifica degli anticorpi monoclonali.

Per stabilire la potenza della relazione tra PML e farmaco, è necessario distinguere quando il farmaco è l'unico sospetto di ADR, dai casi con numerosi farmaci sospetti. Pertanto in questo studio, gli anticorpi monoclonali specialmente rituximab e natalizumab potrebbero essere considerati fortemente associati alla PML.

In Italia, alcuni anticorpi monoclonali, compreso natalizumab sono stati sottoposti a monitoraggio intensivo e sono stati creati registri di prescrizione ad hoc.

**Parole chiave:** immunomodulatori biologici, PML, analisi post-marketing.

#### Riferimento bibliografico

Piccinni C et al. Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. Eur J Clin Pharmacol 2009; DOI 10.1007/s00228-009-0739-z.

#### Reporting delle misure di esito negli studi sull'uso off-label di gabapentin sponsorizzati dall'industria

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Il disegno di un trial clinico prevede la definizione di misure di esito (outcome) primarie e secondarie. Sebbene sia prevista la possibilità di modificare gli outcome primari durante lo svolgimento di uno studio clinico, è comunque indispensabile che ciascuna variazione venga chiaramente documentata mediante un emendamento al protocollo formale e nel piano di analisi statistica.

Le modifiche dell'outcome primario eseguite dopo che l'analisi statistica è stata completata, costituiscono un *reporting bias* se sono finalizzate ad evidenziare esiti apparentemente positivi quando l'analisi dell'outcome originale produceva invece risultati negativi.

Esiste una buona evidenza di reporting selettivo delle misure di esito nei trial clinici pubblicati, particolarmente in quelli finanziati dalle aziende farmaceutiche.

In questa analisi, sono stati esaminati i trial clinici relativi a gabapentin per indicazioni off-label, quali profilassi dell'emicrania, trattamento del disturbo bipolare, dolore neuropatico o nocicettivo. Gli outcome descritti nei report pubblicati sono stati confrontati con i documenti interni delle industrie che avevano sponsorizzato gli studi.

La maggior parte dei documenti è stata resa disponibile grazie agli esiti delle cause legali contro Pfizer e Parke-Davis, in cui le aziende farmaceutiche si sono dichiarate colpevoli per la promozione di indicazioni off-label del loro farmaco gabapentin (Neurontin®).

Oltre ai protocolli degli studi ed ai report pubblicati, sono stati analizzati i dossier di ricerca interni alle compagnie, rappresentati da documenti standardizzati preparati al termine di ogni trial sponsorizzato. Questi report consistevano di una descrizione della ricerca condotta utilizzando un formato simile a quello di una pubblicazione scientifica, con appendici che descrivevano il protocollo dello studio e le eventuali modifiche, un elenco e la descrizione degli eventi avversi, le analisi dei dati e il piano di analisi statistica.

Gli outcome riportati negli studi sono stati considerati primari, quando non veniva specificata nel protocollo una distinzione tra primari e secondari. Alcune misure di esito, come quelle che definivano la qualità della vita, sono state esaminate separatamente, mentre sono stati esclusi gli end point di tipo farmacocinetico.

Sono stati individuati 21 trial clinici relativi al gabapentin per i quali erano stati resi disponibili i documenti interni di Pfizer e Parke-Davis. Di questi trial clinici, 17 erano randomizzati a gruppi paralleli, 2 randomizzati crossover, 2 in aperto e non controllati. Gli studi esaminavano l'uso del gabapentin per profilassi dell'emicrania (3 trial), disturbo bipolare (3 trial), dolore neuropatico (9 trial) e dolore nocicettivo (6 trial).

Dei 21 trial clinici identificati, 12 sono stati pubblicati. Delle 21 misure di esito primarie descritte nei protocolli dei trial pubblicati, 6 non erano state descritte nelle pubblicazioni, 4 erano state modificate in outcome secondari, 11 erano state riportate senza modifiche, ma senza alcuna distinzione tra primarie e secondarie. Dei 28 outcome primari pubblicati, 12 erano di nuova introduzione e 5, originariamente definiti come secondari, non erano stati distinti da quelli primari nell'articolo pubblicato.

Per 8 dei 12 trial pubblicati, l'outcome primario definito nell'articolo pubblicato differiva da quello descritto nel protocollo dello studio.

Le differenze tra le pubblicazioni ed i protocolli degli studi includevano:

- introduzione di un nuovo outcome primario (6 trial),
- insufficiente distinzione tra outcome primari e secondari (2 trial),
- outcome primari modificati in outcome secondari (2 trial),
- mancanza di descrizione di uno o più outcome riportati nel protocollo (5 trial).

Dei 180 outcome secondari riportati nei protocolli di 12 trial pubblicati, 122 non sono stati decripti nella pubblicazione principale ed almeno uno di nuova introduzione è stato ritrovato in 4 studi.

Complessivamente, degli 80 outcome secondari pubblicati, 55 rimanevano immutati rispetto al protocollo di origine.

È stata inoltre valutata la possibile correlazione tra la modifica dell'outcome primario pubblicato rispetto a quello dichiarato nel protocollo e la mancanza di significatività statistica di quello stesso outcome nello studio.

È emerso che i trial che presentavano risultati non significativi ( $p \geq 0.05$ ) per l'outcome primario definito dal protocollo dello studio venivano riportati in maniera incompleta oppure con un outcome primario modificato nella pubblicazione. Gli studi che, invece, mostravano risultati significativi

venivano pubblicati senza modificare le misure di esito. L'outcome primario era stato modificato in 5 degli 8 trial pubblicati per i quali venivano evidenziate differenze significative a favore del gabapentin.

Gli autori riconoscono alcuni limiti dell'analisi. È possibile che non siano state individuate informazioni importanti contenute in documenti non accessibili. Per esempio, in 2 trial non era disponibile il protocollo ed in sostituzione è stato utilizzato il dossier interno della ditta. In altri casi i piani di analisi statistica non erano stati aggiornati.

L'analisi è stata svolta su un numero relativamente ridotto di studi clinici relativi ad un singolo farmaco prodotto da una singola ditta e suoi affiliati. Il reporting selettivo osservato potrebbe essere stato, quindi, sovrastimato. In ogni caso, studi precedenti eseguiti in setting differenti avevano mostrato gli stessi tipi di bias. Bisogna comunque considerare che il reporting selettivo degli outcome non è limitato agli studi finanziati dalle ditte farmaceutiche. Infine, non state effettuate valutazioni sulla qualità metodologica dei trial esaminati.

Dall'analisi è stato individuato un reporting selettivo degli outcome degli studi sull'uso off-label del gabapentin. Ciò implica una minore validità delle evidenze di efficacia per indicazioni non autorizzate.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato. Gli autori dichiarano di aver offerto consulenza nelle cause legali contro le ditte produttrici di gabapentin.

**Parole chiave:** gabapentin, uso off-label, reporting bias.

#### Riferimento bibliografico

Vedula SS et al. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1963-71.

### Associazione tra insulina e metformina o repaglinide in pazienti non obesi affetti da diabete di tipo 2: i risultati di un RCT in doppio cieco della durata di 12 mesi

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 la metformina ed i secretagoghi dell'insulina (per esempio sulfaniluree), da soli o in associazione ad insulina, sono gli antidiabetici di più ampio utilizzo.

Al momento, a livello internazionale viene raccomandato l'uso di metformina in monoterapia o in associazione a secretagoghi o ad insulina in tutti i pazienti con diabete di tipo 2, indipendentemente dal BMI (*Diabetologia* 2009;52:17-30).

Repaglinide è un secretagogo dell'insulina short acting con effetto ipoglicemizzante simile a quello di altri secretagoghi come glibenclamide, che ha dimostrato, in uno studio osservazionale, di avere un effetto cardioprotettivo simile a quello di metformina.

Per testare l'ipotesi se una terapia combinata per 1 anno a base di insulina aspart bifasica 70/30 associata a metformina od a repaglinide abbia un uguale effetto ipoglicemizzante in pazienti non obesi con diabete di tipo 2 che hanno uno scarso controllo glicemico con associazioni di antidiabetici orali, è stato condotto un trial monocentrico randomizzato in doppio cieco.

Su un totale di 459 pazienti danesi arruolati dal febbraio 2003 al settembre 2004, che incontravano i criteri di inclusione, 155 sono stati sottoposti alla visita di screening e, di questi, 133 con un BMI  $\leq 27$  e una HbA1c iniziale  $\geq 6,5\%$  sono stati sottoposti ad un periodo di run-in di 4 mesi, per minimizzare l'effetto di confondimento dato dai precedenti trattamenti.

Tutti i pazienti, dopo aver interrotto le precedenti terapie ipoglicemizzanti, hanno ricevuto una terapia combinata con metformina 1000 mg/2 volte die + repaglinide 2 mg/tre volte die, con eventuali aggiustamenti del dosaggio.

Al termine del periodo di run-in, 101 pazienti sono stati randomizzati a ricevere per 12 mesi una terapia combinata con repaglinide 2 mg/tre volte die, insulina e placebo (n=49) o metformina 1000 mg/2 volte die, insulina e placebo (n=52).

La dose iniziale di insulina era di 6 UI prima di cena, modificabile in virtù del target glicemico o degli eventi avversi.

Non è stato previsto un gruppo trattato solo con insulina (più placebo), soprattutto in funzione della ben stabilita superiorità di insulina+antidiabetici orali rispetto alla sola insulina.

I pazienti non ricevevano trattamenti concomitanti con aspirina o statine, né dovevano apportare modifiche al loro stile di vita.

L'outcome primario era la concentrazione di HbA1c (limiti normali 4,1-6,4%), mentre quelli secondari erano le dosi di insulina, l'automonitoraggio glicemico, la misura di adiposità e gli eventi avversi. Gli outcome sono stati valutati nel periodo di screening, al basale ed al termine dello studio. È stata effettuata un'analisi intention-to-treat.

Hanno completato lo studio 51 pazienti trattati con metformina e 46 trattati con repaglinide. Tutti i pazienti erano caucasici, di circa 60 anni, di sesso maschile per i 2/3 ed avevano una durata media di malattia di 8-12 anni (molti avevano delle complicanze legate al diabete), un BMI di 24-25 prima dell'arruolamento, circa l'80% assumeva ipoglicemizzanti orali ed il 40% insulina, mentre la concentrazione media di HbA1c all'arruolamento era di 7,8%.

La concentrazione media di HbA1c si è ridotta di circa l'1% nei primi 6 mesi di terapia, stabilizzandosi successivamente. Al termine del trattamento entrambi i gruppi, senza differenze significative (p=0,177), avevano raggiunto un livello di HbA1c <7,0%. La mancanza di differenze significative permaneva anche nel considerare i soggetti che avevano raggiunto valori di HbA1c <6,5% (p=0,169). La variazione rispetto al basale della concentrazione di HbA1c sembrava dipendere dal numero di somministrazioni quotidiane di insulina al termine del trattamento; tuttavia la dose totale di insulina alla fine del trattamento non differiva significativamente tra i due protocolli.

L'automonitoraggio della glicemia si era ridotto maggiormente prima e dopo colazione nel gruppo randomizzato a metformina, rispetto a quello randomizzato a repaglinide, pur senza raggiungere la significatività statistica.

In entrambi i gruppi, il peso corporeo è aumentato durante i primi 6 mesi, per poi stabilizzarsi in seguito; al termine del trattamento le variazioni di peso erano minori nei trattati con metformina rispetto ai trattati con repaglinide (p=0,002).

L'aderenza al trattamento è stata di circa il 96% in entrambi i gruppi e circa il 30% dei pazienti ha avuto una riduzione del farmaco in studio (esposizione media a metformina 1771 mg/die ed a repaglinide 5,2 mg/die).

Non sono state riscontrate differenze neanche per quanto riguarda gli episodi di ipoglicemia lieve o notturna, né per quelli più gravi (dei 15 episodi di ipoglicemia severa, 2 eventi sono stati potenzialmente correlati al trattamento nel gruppo randomizzato a repaglinide). Sono stati registrati inoltre 19 eventi gravi (diversi dall'ipoglicemia), ma non sono stati correlati al trattamento (8 eventi nei trattati con metformina e 11 nei trattati con repaglinide).

Entrambi i gruppi trattati hanno raggiunto un controllo glicemico simile e quasi ottimale utilizzando dosi paragonabili di insulina, suggerendo che metformina e repaglinide sono ugualmente efficaci nel trattamento di pazienti sovrapponibili a quelli arruolati nello studio.

A differenza di quanto attualmente raccomandato (cioè l'interruzione dei secretagoghi dopo l'avvio della terapia insulinica), i dati di questo studio suggeriscono un effetto clinicamente rilevante dell'associazione insulina-secretagoghi, anche nei pazienti con una lunga storia di malattia in cui la disfunzione delle cellule beta potrebbe essere anticipata.

I pazienti di questo studio hanno raggiunto un buon controllo glicemico usando un solo antidiabetico orale in associazione ad insulina. Questa terapia potrebbe quindi essere più conveniente rispetto all'associazione di più antidiabetici orali alla terapia insulinica, ipotesi suffragata dall'elevata compliance registrata.

I punti deboli dello studio potrebbero risiedere, oltre che nella limitata ampiezza del campione, nella presenza in alcuni pazienti (7%) di una malattia autoimmune confermata dalla presenza di anticorpi verso GAD. È possibile infatti che i pazienti senza segni di autoimmunità possano aver avuto una miglior risposta all'associazione insulina+metformina rispetto a quella insulina+secretagogo.

Il rischio di ipoglicemia severa con insulina+repaglinide era molto simile a quello osservato nell'ACCORD trial, in cui tra l'altro si sollevavano problemi di sicurezza sulla terapia combinata con più antidiabetici orali (vedi "*SIF-Farmaci in evidenza*" n. 8 del 15-02-2008, n. 17 del 01-07-2008). Una modifica del trattamento ipoglicemizante dovrebbe essere considerato nei pazienti che sono andati incontro ad episodi di ipoglicemia frequenti o gravi a seguito di trattamento con insulina+secretagogo.

Gli autori dello studio definiscono promettente l'abbassamento di 1-2 punti percentuali della concentrazione di HbA1c riscontrato: già nello studio UKPDS (*N Engl J Med* 2008;359:1577-89) una differenza di 0,9 punti percentuali era stata associata ad un miglioramento degli outcome clinici.

Questi risultati non bastano per trarre conclusioni sugli outcome a lungo termine, però indicano che la riduzione della concentrazione di HbA1c ha di per sé degli effetti benefici micro- e macrovascolari senza effetti avversi sulla mortalità (come suggerito dallo UKPDS e da recenti metanalisi) (vedi "*SIF-Farmaci in evidenza*" n. 39 del 01-07-2009), quindi le strategie terapeutiche testate potrebbero essere utili nei pazienti non obesi affetti da diabete di tipo 2, con un controllo quasi ottimale della glicemia dopo un anno.

Tuttavia, l'editoriale di accompagnamento si chiede quali siano in realtà gli outcome cardiovascolari. Mentre non esistono trial placebo-controllati con dati conclusivi sugli effetti a lungo termine di repaglinide su outcome cardiovascolari, la prevenzione del guadagno ponderale con metformina in pazienti sovrappeso che assumono insulina può ridurre il rischio di malattie cardiovascolari, come evidenziato dallo studio HOME (di cui l'editorialista è autore) (vedi "*SIF-Farmaci in evidenza*" n. 34 del 15-04-2009).

Questo effetto della metformina (versus repaglinide) sul peso è promettente perché è noto che un aumento del BMI da 25 a 27 aumenta il rischio di malattia cardiovascolare in presenza di diabete di tipo 2. Continuare la somministrazione di metformina dopo l'introduzione dell'insulina nei pazienti diabetici ma non obesi potrebbe non solo ridurre il peso ma avere anche effetti cardiovascolari benefici a lungo termine. Qualora la metformina fosse controindicata, repaglinide potrebbe essere un'alternativa ragionevole, almeno per 1 anno.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Novo-Nordisk e dal Clinical Development Foundation at Steno Diabetes Center.

**Parole chiave:** metformina, repaglinide, RCT.

**Riferimenti bibliografici**

Lund SS et al. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial. *BMJ* 2009;339:b4324 doi:10.1136/bmj.b4324.

Kooy A et al. Continuation of metformin after introduction of insulin in type 2 diabetes. *BMJ* 2209;339:b4227doi: 10.1136/bmj.b4227

**Efficacia a 3 anni della terapia combinata a base di insulina nel diabete di tipo 2**

A cura del Dott. Francesco Salvo

Le evidenze che supportano l'associazione di regimi specifici a base di insulina alla terapia orale del diabete di tipo 2 sono limitate.

Nella prima fase di questo studio (4-T, *Treating to Target in Type 2 Diabetes; Holman RR et al. N Engl J Med* 2007; 357: 1716-30) è stato valutato se, in pazienti con diabete di tipo 2 con controllo glicemico non ottimale nonostante la terapia con metformina e sulfonilurea alle dosi massime tollerate, l'associazione di un analogo dell'insulina basale, prandiale o bifasica migliorasse in maniera rilevante i livelli di emoglobina glicata dopo un follow-up di 1 anno. Sebbene l'intensificazione della terapia con insulina abbia ridotto i livelli di emoglobina glicata, non è risultato chiaro quale fosse il regime terapeutico idoneo per meglio raggiungere i target glicemici (*McMahon GT, Dluhy RG. N Engl J Med* 2007;357:1759-61).

In questa sede vengono presentati i risultati a 3 anni dello studio 4-T in cui sono stati confrontati i tre regimi a base di insulina nei quali la sulfanilurea veniva sostituita da un secondo tipo di insulina se i valori di emoglobina glicata non rimanevano  $\leq 6,5\%$ .

Nello studio sono stati inclusi pazienti  $\geq 18$  anni con una diagnosi di diabete mellito di tipo 2 da almeno 1 anno, mai trattati con insulina, provenienti da 58 cliniche del Regno Unito e dell'Irlanda. Tutti i pazienti dovevano avere livelli di emoglobina glicata compresi tra il 7 ed il 10% durante la terapia con le massime dosi tollerate di metformina e sulfanilurea da almeno 4 mesi. Tra i criteri di esclusione era prevista la storia di utilizzo di tiazolidindioni o una triplice terapia con antidiabetici orali.

I pazienti sono stati randomizzati a insulina bifasica aspart 2 volte/die, insulina aspart prandiale 3 volte/die o a insulina basale detemir 1-2 volte/die. Durante il primo anno dello studio, la sulfanilurea è stata sostituita con un secondo tipo di insulina solo in presenza di un'iperglicemia inaccettabile (emoglobina glicata  $>10\%$  o  $>8\%$  in due misurazioni a distanza di 24 settimane) o se i livelli basali di emoglobina glicata non scendevano al di sotto di  $6,5\%$ . Dopo il primo anno di terapia i pazienti sono stati valutati ogni 3 mesi. L'ipoglicemia, classificata in funzione della severità, era di grado 1 o sintomatica (glicemia  $\geq 56$  mg/dl), di grado 2 o minore ( $<56$  mg/dl) e di grado 3 o maggiore (richiesto assistenza da parte di una terza persona).

L'outcome primario dello studio era rappresentato dai livelli di emoglobina glicata. Come outcome secondari sono stati valutati: la percentuale di pazienti con emoglobina glicata  $\leq 6,5\%$ , pazienti con emoglobina glicata  $\leq 6,5\%$  ma senza ipoglicemia di grado  $\geq 2$ , aumento di peso, profilo glucidico misurato in estemporanea, percentuale di pazienti che richiedeva una seconda insulina, rapporto albumina-creatinina e qualità della vita.

Un totale di 708 pazienti sono stati randomizzati ad insulina bifasica (n=235), a insulina prandiale (n=239) ed a insulina basale (n=234). L'età media dei pazienti era di 61,7 anni e la durata mediana del diabete era di 9 anni.

I valori mediani dell'emoglobina glicata erano omogenei dopo 1 anno dall'inclusione e sono rimasti stabili in tutti i gruppi, con livelli totali pari al  $6,9\%$  a 3 anni (95% CI  $6,8\%-7,1\%$ ), senza alcuna differenza tra i gruppi (p=0,28). A 3 anni, la riduzione media di emoglobina glicata rispetto ai valori

rilevati all'inclusione è stata dell'1,3% nel gruppo ad insulina bifasica, 1,4% nel gruppo ad insulina prandiale e dell'1,2% nel gruppo di ad insulina basale.

Per quanto riguarda gli outcome secondari, valori  $\leq 6,5\%$  di emoglobina glicata sono stati raggiunti da meno pazienti nel gruppo ad insulina bifasica (31,9%) rispetto a quello ad insulina prandiale (44,7%) e ad insulina basale (43,2%). Inoltre, una maggiore riduzione media dei livelli di glucosio post-prandiale è stata osservata nel gruppo ad insulina prandiale rispetto al gruppo ad insulina bifasica e basale. In tutti i gruppi è stato rilevato un aumento del peso ma con un incremento maggiore nel gruppo bifasico e prandiale rispetto al gruppo trattato con insulina basale.

I pazienti che richiedevano un secondo tipo di insulina ricevevano dosi medie giornaliere di insulina più alte. La frequenza di ipoglicemia di grado  $\geq 2$  è simile nei tre gruppi durante il secondo e il terzo anno dello studio e non differiva significativamente nel terzo anno. Il tasso più alto di ipoglicemia si è registrato nel gruppo ad insulina prandiale, mentre il più basso nel gruppo di insulina basale. Il numero medio di eventi ipoglicemici/paziente/anno era di 3 nel gruppo bifasico, 5,5 nel gruppo prandiale ed 1,7 nel gruppo ad insulina basale. Nessuno degli altri outcome secondari mostrava differenze rilevanti tra i gruppi.

Durante lo studio, 19 pazienti sono deceduti (7 nel gruppo bifasica, 9 prandiale, 3 basale,  $p=0,23$ ), 14 dei quali per patologie cardiovascolari (4 bifasica, 9 prandiale, 1 basale,  $p=0,002$ ). Il tasso di pazienti con reazioni avverse gravi è stato più alto nel gruppo ad insulina bifasica ( $p=0,01$ ). Nessuna altra differenza sul profilo di sicurezza dei trattamenti è stata rilevata.

I risultati dello studio hanno mostrato come dopo 3 anni di terapia, a fronte di valori mediani simili di emoglobina glicata ottenuti con tutti e tre i regimi a base di analoghi dell'insulina, i pazienti trattati con insulina bifasica raggiungevano meno frequentemente livelli ottimali di emoglobina glicata rispetto ai trattati con insulina prandiale o basale. Alcune implicazioni cliniche da rilevare comprendono un minore aumento del peso e della circonferenza della vita con l'insulina basale rispetto alla bifasica o prandiale.

I risultati di questo studio riflettono quanto riportato da recenti linee guida che suggeriscono che l'insulina basale e quella prandiale dovrebbero essere prese in considerazione se i pazienti non raggiungono un adeguato controllo glicemico con gli schemi terapeutici iniziali (*National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009; Nathan DM et al. Diabetes Care 2009;32:193-203*).

Lo scarso successo ottenuto nel gruppo in terapia con insulina bifasica potrebbe essere dovuto alla ridotta flessibilità della formulazione a rapporto fisso di insulina rispetto all'insulina basale o prandiale.

Infine, lo studio ha mostrato come un basso livello di glicemia può essere raggiunto mantenendo basso il rischio di ipoglicemia, in particolare nel gruppo trattato con insulina basale.

I risultati dello studio supportano l'uso di insulina in pazienti che hanno bisogno di intensificare la terapia del diabete di tipo 2. Inoltre, qualora le condizioni cliniche del paziente lo richiedessero, questi risultati suggeriscono di aggiungere alla terapia iniziale insulina basale, seguita da un regime a base di insulina basale e prandiale. Utilizzando un approccio del genere, i pazienti sono stati in grado di raggiungere in sicurezza livelli ottimali di emoglobina glicata.

L'editoriale d'accompagnamento allo studio si sofferma sulla validità esterna di questo trial clinico. Lo schema terapeutico proposto è semplice, sicuro e conveniente per i pazienti. Nonostante ciò, lo studio utilizza analoghi dell'insulina prodotti da una sola casa farmaceutica, mentre è l'insulina umana ad essere considerata come trattamento di prima linea (*Nathan DM et al. Diabetologia 2009;52:17-30*). Non esistono infatti dati a supporto di una superiorità degli analoghi dell'insulina nel controllo della glicemia rispetto all'insulina umana a lungo termine, anche perché nessuna delle case farmaceutiche ha interesse a supportare economicamente un trial a lungo termine che confronti insuline analoghe ed umane. Inoltre si ricorda che, nonostante una forte riduzione del glucosio sia

associata ad una riduzione del rischio delle complicazioni microvascolari del diabete, la durata dell'iperglicemia spiega solo parte di tali alterazioni (Lachin JM et al. *Diabetes* 2008;57:995-1001), mentre non si è riscontrata alcuna riduzione delle complicazioni macrovascolari in uno studio che comparava analoghi dell'insulina con insulina prandiale (Raz I et al. *Diabetes Care* 2009;32:381-6).

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato supportato da Novo Nordisk and Diabetes UK, alcuni autori dichiarano di aver ricevuto compensi da varie ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** insuline, diabete di tipo 2, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Holman RR et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl Med* 2009;361:1736-47.

Roden M. Optimal Insulin Treatment in Type 2 Diabetes. *N Engl Med* 2009;361:1801-03.

### Cinquant'anni di terapia antipertensiva con i diuretici tiazidici

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

L'uso dei diuretici tiazidici è diminuito nel corso degli ultimi 30 anni nonostante i dati provenienti da molti studi clinici controllati abbiano dimostrato come l'uso di questi farmaci in monoterapia o in combinazione con altri antipertensivi riducano la pressione sanguigna e diminuiscano gli eventi cardiovascolari, nonché quelli cerebrovascolari.

In questa revisione sono stati considerati i dati clinico-sperimentali sui diuretici tiazidici fin dalla loro introduzione avvenuta alla fine degli anni '50.

Il Veterans Cooperative Study (*JAMA*. 1967; 202: 1028-34) sui diuretici è considerato l'RCT di riferimento che ha dimostrato che la riduzione della pressione (BP) grazie alla terapia farmacologica diminuisce gli eventi cardiovascolari associati all'ipertensione. Questo trial ha stabilito per la prima volta che l'intervento antipertensivo finalizzato alla riduzione della BP da grave a moderata dava dei benefici, anche in termini di riduzione della mortalità, dell'incidenza di ictus e di altri eventi cardiovascolari.

I farmaci utilizzati consistevano nella combinazione di un diuretico tiazidico, della reserpina e dell'idralazina cloridrato.

Successivamente, l'Hypertension Detection and Follow-up Program ha esteso queste osservazioni all'ipertensione da moderata a lieve (*JAMA* 1979; 242:2562-71). È stato dimostrato che un approccio "stepped-care" con i diuretici come terapia iniziale, determina una migliore riduzione della BP. Durante il programma, era stata osservata un'associazione tra la diminuzione della BP e la riduzione di ictus, di eventi coronarici e di morte, anche nei pazienti che presentavano un'ipertensione definita lieve (diastolica, 90-104 mmHg).

Lo studio ALLHAT, randomizzato in cieco (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA*. 2002; 288: 2981-97), è stato il più ampio trial sull'ipertensione mai intrapreso in cui è stata confrontata l'efficacia di diversi farmaci antipertensivi come terapia iniziale sugli esiti della malattia cardiovascolare.

Oltre ad una minore efficacia degli  $\alpha$ -bloccanti, è stato dimostrato che non vi erano differenze tra le altre 3 classi di farmaci (un diuretico, un calcio-antagonista e un ACE inibitore) sugli esiti primari CV (eventi fatali e non fatali di malattia coronarica).

Tuttavia, i pazienti che avevano ricevuto un diuretico (clortalidone 12,5-25 mg/die) come terapia iniziale presentavano un minor numero di ictus e di insufficienza cardiaca rispetto ai soggetti trattati con un regime a base di ACE inibitori e un minor numero di eventi di insufficienza cardiaca rispetto ai pazienti trattati con una terapia a base di calcio-antagonisti.

Le evidenze disponibili, inoltre, suggeriscono che il clortalidone, a dosi di 12,5-25 mg/die è efficace nel ridurre la BP quanto l'idroclorotiazide 25-50 mg/die e può essere più efficace nell'abbassare la pressione durante la notte (Carter BL et al. Hypertension 2004; 43 :4-9).

Anche se non costituisce l'obiettivo di questa revisione analizzare tutti gli aspetti di ciascun trial sui diuretici, è chiaro che sulla base dei diversi dati, i diuretici in monoterapia o come parte di una strategia di trattamento si siano dimostrati efficaci nel ridurre la BP e gli eventi cardiovascolari. Nonostante ciò, l'uso di questi farmaci è diminuito nel corso degli ultimi 3 decenni.

La mancanza di promozione dei diuretici o la forte promozione di altre classi di farmaci può avere contribuito a questo declino. Tuttavia, almeno in parte, la riduzione dell'uso dei diuretici può essere correlato ai possibili effetti metabolici dei tiazidici (ipokaliemia e iperglicemia) e alla percezione dei medici che questi fenomeni abbiano un significato clinico.

In conclusione, nel trattamento dell'ipertensione, i diuretici tiazidici hanno resistito alla prova del tempo per oltre 50 anni. Il loro impiego in monoterapia o in combinazione con altri antipertensivi ha portato ad una diminuzione drastica non solo degli eventi cerebrovascolari, ma anche di quelli cardiovascolari.

**Conflitto di interesse:** nessuno riportato.

**Parole chiave:** diuretici, ipertensione, altri antipertensivi

#### Riferimento bibliografico

Moser M, Feig PU. Fifty Years of thiazide diuretic therapy for hypertension. Arch Intern Med 2009; 169: 1851-56.

### Antibiotici in gravidanza e rischio teratogeno

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

Gli antibiotici sono tra i farmaci più utilizzati in gravidanza dal momento che la cura di stati infettivi è fondamentale per la salute di madre e bambino. Sebbene alcune classi di antibiotici siano considerate relativamente sicure in gravidanza, ad oggi non esistono studi su larga scala che abbiano valutato il rischio e la sicurezza di molte classi di antimicrobici.

L'obiettivo di questo studio caso-controllo è stato valutare l'associazione tra difetti congeniti selezionati ed esposizione ad antibiotici durante le prime fasi della gravidanza (da un mese prima a tre mesi dopo il concepimento).

In diversi Stati degli USA sono stati selezionati come casi i nati tra il 1 ottobre 1997 ed il 31 dicembre 2003 con almeno uno dei 30 difetti congeniti maggiori identificati dal sistema di sorveglianza dei difetti alla nascita. Sono stati esclusi dallo studio i bambini con anomalie cromosomiche. È stato selezionato un gruppo di controllo composto da bambini nati sani nello stesso periodo.

Le madri dei bambini appartenenti ad entrambi i gruppi sono state intervistate telefonicamente sull'utilizzo di antibiotici in gravidanza, il momento di inizio della terapia, la durata del trattamento ma non circa il dosaggio assunto.

Sono state prese in considerazione le seguenti categorie: penicilline, eritromicina (macrolidi), nitrofurantoina, sulfonamidi, cefalosporine, chinoloni, tetracicline, altri beta lattamici, aminoglicosidi, agenti antimicobatterici, altri antibiotici o non appartenenti alle precedenti classi o non specificati. Sono stati esclusi antivirali, antifungini ed antiparassitari.

Nello studio sono state inclusi 13.155 casi e 4.941 controlli. Una bassa percentuale di donne è stata esposta a più classi di antibiotici nei giorni pre e post fecondazione: 0.6% a due classi, 0.1% a tre classi, 0.02% a quattro classi.

La classe di antibiotici maggiormente utilizzata è stata quella delle penicilline, che è risultata associata ad un più elevato rischio di malformazioni degli arti (OR 3.1; 95% CI 1-9,4). Al secondo posto per frequenza di utilizzo vi era l'eritromicina, associata ad anencefalia (OR 2.4; 1.1-5.3) e a malformazioni degli arti (OR 2.1; 1.0-4.2).

La nitrofurantoina è stata associata ad anoftalmia o microftalmo (OR 3.7; 1.1-12.2), ipoplasia delle camere cardiache di sinistra (OR 4.2; 1.9-9.1), difetti del setto interatriale (OR 1.9; 1.1-3.4), labiopalatoschisi (OR 2.1; 1.2-3.9).

L'impiego delle sulfonamidi è stato correlato a diversi tipi di malformazioni rispetto agli altri antibiotici: anencefalia (OR 3.4; 1.3-8.8), ipoplasia delle camere cardiache di sinistra (OR 3.2; 1.3-7.6), coartazione aortica (OR 2.7; 1.3-5.6), atresia delle coane (OR 8; 2.7-23.5), malformazioni degli arti (OR 2.5; 1.0-5.9), ernia diaframmatica (OR 2.4; 1.1-5.4).

Con l'impiego di cefalosporine è stato rilevato un aumento statisticamente significativo del rischio di difetti del setto interatriale (OR 1.9; 1.1-3.2). A fronte di una bassa esposizione ai chinoloni, è stata comunque osservata una correlazione con la tetralogia di Fallot (OR 3.7; 1.3-10.5).

L'uso delle tetracicline è stato riportato in 36 casi e 6 controlli ed è stato rilevato un OR di 2.2 (0.8-5.9) per le anomalie cardiache, di 3.5 (1.0-12.6) per i difetti all'efflusso ventricolare, di 1.8 (0.5-6.2) per i difetti settali e di 2 (0.6-6.7) per la labiopalatoschisi.

Lo studio conferma il profilo di sicurezza in gravidanza di alcune classi antibiotiche quali le penicilline, le eritromicine e le cefalosporine. L'aumento del rischio osservato per le sulfonamidi e la nitrofurantoina giustifica la necessità di ulteriori studi.

Lo studio caso-controllo di tipo retrospettivo, non è in grado di determinare la correlazione causale tra esposizione e difetti alla nascita ma può rilevare solo delle associazioni. Inoltre, la determinazione della causa dei difetti congeniti non è di univoca interpretazione, dal momento che ogni difetto può avere più di una causa, così come difetti che possono sembrare tra loro indipendenti possono avere un'unica causa. Un altro limite dello studio è l'impossibilità di stabilire se il difetto è stato causato dall'esposizione all'antibiotico piuttosto che dall'infezione sottostante.

**Conflitto di interesse:** nessuno riportato.

**Parole chiave:** antibiotici, gravidanza, studio caso-controllo.

#### **Riferimento bibliografico**

Crider KS et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:978-85.

**Efficacia dei trattamenti per la sepsi grave**

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

La sepsi grave e lo shock settico sono due delle principali cause di morte nei pazienti ospedalizzati, con una mortalità compresa tra il 20 e il 54%. Alcuni progressi terapeutici, tra cui una precoce ed adeguata terapia antibiotica, una precoce terapia *goal-directed*, i corticosteroidi e la proteina C umana ricombinante attivata o drogrecoxin alfa (attivato), hanno portato allo sviluppo delle linee guida *Surviving Sepsis Campaign (SSC, Dellinger RP et al. Intensive Care Med 2004; 30: 536-55; Dellinger RP et al. Crit Care Med 2008; 36: 296-327)*, come parte di un piano finalizzato a ridurre la mortalità da sepsi grave di un 25% nel 2009. Gli autori di questo studio avevano già dimostrato la possibilità di migliorare la compliance con le linee guida SSC e di migliorare i risultati attraverso un programma educativo multicentrico basato sulle stesse linee guida (*Edusepsis study, Ferrer et al. JAMA 2008; 299: 2294-303*).

L'obiettivo principale dello studio è stato analizzare l'impatto dei trattamenti per la sepsi grave sulla mortalità ospedaliera in tutti i pazienti inclusi nei tre periodi dello studio *Edusepsis* (periodo pre-educativo, periodo post-educativo e follow-up a lungo termine).

Lo studio, osservazionale, prospettico e multicentrico, ha coinvolto pazienti con sepsi grave o shock settico ricoverati presso 77 centri di terapia intensiva che avevano partecipato in Spagna allo studio *Edusepsis*. Sono stati esclusi i pazienti per i quali non è stato possibile determinare il momento di insorgenza della sepsi grave. Quest'ultima era definita come sepsi associata a disfunzione d'organo non spiegata da altre cause. La diagnosi di sepsi era fatta in base ai seguenti criteri: disfunzione respiratoria (infiltrato polmonare bilaterale con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ), disfunzione renale (flusso urinario  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  per almeno 2 ore o creatinina  $> 2,0 \text{ mg/dl}$ ), anomalie della coagulazione (INR  $> 1,5$  o PTT  $> 60\text{s}$ ), trombocitopenia (conta piastrinica  $< 100000 \mu\text{l}^{-1}$ ), iperbilirubinemia (bilirubina totale  $> 2,0 \text{ mg/dl}$ ), ipoperfusione (lattato  $> 18 \text{ mg/dl}$ ) o ipotensione (pressione sistolica  $< 90 \text{ mmHg}$ , pressione arteriosa media  $< 65 \text{ mmHg}$  o riduzione della pressione sistolica  $> 40 \text{ mmHg}$  rispetto al basale). Lo shock settico era definito come insufficienza circolatoria acuta (pressione sistolica  $< 90 \text{ mmHg}$ , pressione arteriosa media  $< 65 \text{ mmHg}$  o riduzione della pressione sistolica  $> 40 \text{ mmHg}$  rispetto al basale) nonostante un'adeguata infusione di liquidi.

Sono state registrate le seguenti variabili cliniche: età, sesso, punteggio APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), collocazione dei pazienti al momento della diagnosi di sepsi, origine dell'infezione, livello basale di lattato, disfunzione d'organo alla diagnosi di sepsi e mortalità ospedaliera. Durante le prime 24 ore di sepsi sono stati registrati i 4 goal terapeutici e i quattro trattamenti inclusi nelle SSC. I goal terapeutici erano: 1) pressione venosa centrale  $\geq 8 \text{ mmHg}$  nel caso di ipotensione persistente nonostante infusione di liquidi e/o lattato  $> 36 \text{ mg/dl}$ ; 2) saturazione centrale venosa di ossigeno ( $\text{ScvO}_2$ ) di almeno il 70% in caso di ipotensione persistente malgrado infusione di liquidi e/o lattato  $> 36 \text{ mg/dl}$ ; 3) glicemia  $\geq$  limite inferiore del range normale ma  $< 150 \text{ mg/dl}$ ; 4) pressione di plateau inspiratoria  $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$  per pazienti sottoposti a ventilazione meccanica. I trattamenti sono stati: 1) precoce somministrazione di antibiotici ad ampio spettro, 2) infusione di liquidi per un minimo di  $20 \text{ ml/kg}$  di cristalloidi (o colloidali equivalenti) in caso di ipotensione e/o lattato  $> 36 \text{ mg/dl}$ , 3) steroidi a basse dosi in caso di ipotensione persistente malgrado infusione di liquidi e/o lattato  $> 36 \text{ mg/dl}$ ; 4) drotrecogin alfa (attivato) per insufficienza multiorgano.

L'outcome primario era la mortalità ospedaliera.

Sono stati inclusi nello studio 2796 pazienti di cui 1164 (41,6%) sono deceduti prima della dimissione ospedaliera. L'età media dei pazienti era 62,2 anni e il punteggio medio di APACHE II era pari a 21,2; il 61,4% era di sesso maschile e il 62,2% presentava condizioni settiche. L'infezione più comune era la polmonite (36,5%), seguita dalle infezioni addominali (29,8%). Nelle diagnosi di

sepsi grave il numero medio di insufficienze d'organo era 3, le più comuni erano insufficienza emodinamica, respiratoria e renale.

L'analisi univariata ha rivelato significative differenze tra i pazienti deceduti e quelli sopravvissuti; i primi erano più anziani e per la maggior parte di sesso maschile, tra di essi la sepsi grave nosocomiale era più comune e in generale la gravità della sepsi era maggiore.

Tutti i goal terapeutici, ad eccezione dei valori di CPV  $\geq 8$  mmHg, sono stati raggiunti più spesso nei pazienti sopravvissuti rispetto a quelli deceduti ( $p < 0.01$  in tutti i casi). L'analisi dei punteggi di propensione ha mostrato che 2 delle misure raccomandate erano associate ad una diminuzione della morte in ospedale: la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro nella prima ora di sepsi grave rispetto al non utilizzo di antibiotici nelle prime 6 ore (OR 0,67; 95% CI, 0,50-0,90,  $p=0.008$ ) e la somministrazione di drotrecogin alfa (attivato) nell'insufficienza multiorgano (OR 0,59, 95% CI, 0,41-0,84,  $p=0.004$ ). L'infusione di liquidi e la somministrazione di steroidi a basse dosi non ha apportato benefici.

Gli autori sottolineano che questo è stato il primo studio ad usare *propensity scores* per analizzare l'efficacia dei trattamenti per la sepsi grave inclusi nelle procedure SSC nella routine clinica. I dati ottenuti da un'ampia coorte di pazienti in terapia intensiva hanno dimostrato che due dei quattro trattamenti raccomandati dalle SSC erano indipendentemente associati ad una minor mortalità ospedaliera dopo aggiustamento per alcuni fattori predittivi di morte.

Il limite dello studio risiede nel suo disegno osservazionale, che non può escludere la possibilità che i risultati siano stati influenzati da fattori di confondimento quali eterogeneità *case-mix* o *secular trends*.

La precoce somministrazione di antibiotici ad ampio spettro è obbligatoria in tutti i pazienti con sepsi grave e le strategie per anticipare il trattamento antibiotico dovrebbero essere implementate in tutti gli ospedali. Inoltre, la somministrazione di drotrecogin alfa riduce la mortalità nella maggior parte dei pazienti gravi.

**Conflitto di interessi:** alcuni degli autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi da varie ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** sepsi grave, linee guida Surviving Sepsis Campaign, studio osservazionale

#### Riferimenti bibliografici

Ferrer R. et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 861-66.

### Trattamento della polimialgia reumatica: una revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

La polimialgia reumatica (PMR) è una sindrome caratterizzata da rigidità dolente mattutina al cingolo pelvico e scapolare e al collo ed è tipica di soggetti  $\geq 50$  anni. Presenta anche manifestazioni sistemiche, quali febbre, astenia, perdita di peso, anemia da patologia cronica e aumento degli indici di flogosi quali velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR).

Il trattamento con glucocorticoidi rappresenta la terapia d'elezione, soprattutto con prednisone e il suo metabolita attivo prednisolone, ma anche con metilprednisolone e con deflazacort. Per ridurre le dosi da somministrare di glucocorticoidi e l'entità degli effetti collaterali, è stata valutata l'associazione di farmaci citotossici e biologici con potenziali effetti risparmiatori di glucocorticoidi per il trattamento della PMR.

Questa revisione ha analizzato sistematicamente le evidenze disponibili sui glucocorticoidi e sui farmaci risparmiatori di glucocorticoidi per la terapia della PMR.

La ricerca bibliografica è stata effettuata nelle banche dati Cochrane e MEDLINE, estrapolando i lavori pubblicati tra il 1957 e il dicembre 2008 che includevano almeno 20 pazienti.

Nella revisione sono stati inclusi 30 studi (13 randomizzati e 17 osservazionali) su un totale di 2161 pazienti.

I risultati della revisione possono essere così riassunti.

### **Glucocorticoidi**

*-Trattamento iniziale (induzione della remissione)*

Meno dell'1% dei pazienti con PMR inizialmente trattati con prednisolone alla dose di 15mg/die ha richiesto dosaggi più elevati per controllare i sintomi. Dosi di prednisolone  $\geq 10$  mg/die controllavano la PMR in fase iniziale più efficacemente rispetto a dosi più basse, e dosi  $\leq 15$  mg/die risultavano efficaci come le dosi più alte. Quindi le evidenze disponibili dimostrano che prednisolone alla dose iniziale di 15 mg/die è efficace nella maggior parte dei pazienti con PMR.

*-Fase di mantenimento*

La terapia con glucocorticoidi in genere viene adattata in base a parametri clinici e di laboratorio (generalmente VES e PCR). Secondo le evidenze considerate, dopo la remissione iniziale, una volta raggiunta una dose stabile di 10 mg/die di prednisone, in seguito le riduzioni del dosaggio dovrebbero essere  $< 1$  mg/mese (per esempio 1 mg ogni 2 mesi).

*-Impatto a lungo termine della terapia iniziale (percentuale di sospensione e di recidive)*

Nei pazienti in terapia con 10 mg/die di prednisone si è verificato un tasso maggiore di recidive rispetto ai soggetti sottoposti a dosaggi iniziali maggiori.

Dosi iniziali  $> 15$  mg/die sono state associate ad un aumento del rischio di eventi avversi da glucocorticoidi senza ulteriori benefici. Le recidive si sono manifestate nel 23-29% dei pazienti durante l'intero periodo di follow-up e, a seconda degli studi, nel 33% dei pazienti durante il primo anno.

Nonostante i trial analizzati abbiano preso in esame differenti dosaggi e differenti schemi di riduzione del regime terapeutico, i risultati indicano che il prednisone a dosi tra 10 e 20mg/die sembra controllare bene l'esordio iniziale della malattia e, complessivamente, permette la sospensione della terapia steroidea in circa il 50% dei soggetti dopo 2 anni.

*-Deflazacort e metilprednisolone*

Tre trial randomizzati hanno comparato l'efficacia del deflazacort con quella di altri glucocorticoidi nel controllare l'attività della malattia durante un follow-up di 12 mesi o più breve. Il deflazacort alle stesse dosi era meno potente del prednisone, prednisolone e 6-metilprednisolone. L'efficacia del deflazacort a dosi  $> 20$  mg/die è documentata da un unico studio osservazionale. Il metilprednisolone in sé è dimostrato efficace nell'induzione e nel mantenimento della remissione, mentre il prednisone è fra i glucocorticoidi quello in grado di controllare i sintomi più rapidamente e in modo più consistente. Il metilprednisolone in sé è il farmaco di prima scelta nei casi di PMR limitata al cingolo scapolare.

### **Farmaci risparmiatori di glucocorticoidi**

*Trattamento iniziale (induzione della remissione)*

Nei trial presi in esame, la cosomministrazione iniziale di metotrexato 10 mg/settimana per via orale o intramuscolare e prednisone ha mostrato effetti risparmiatori di glucocorticoidi rispetto al prednisone da solo relativamente alla riduzione del tasso di recidive, durata della terapia e dose totale di prednisone. Al contrario, la co-somministrazione di infliximab si è dimostrata inefficace.

### Fase di mantenimento

La somministrazione orale di 7.5mg/settimana (fino a 10-12.5mg/settimana) di metotrexato non si è dimostrata efficace nel mantenimento della remissione in pazienti precedentemente trattati con prednisone  $\geq 20$ mg/die. L'impiego di azatioprina è stato invece associato ad un'elevata frequenza di eventi avversi.

### FANS

L'associazione di FANS al trattamento steroideo non ha mostrato alcun vantaggio terapeutico rispetto ai glucocorticoidi da soli.

A fronte di un'elevata eterogeneità dei dati e di un'estrema variabilità fra gli studi, si può concludere che:

- 1) il prednisone al dosaggio di 15 mg/die può essere considerato il farmaco maggiormente efficace nella terapia della PMR, anche se una percentuale di pazienti variabile tra lo 0 e il 13% richiede una dose iniziale maggiore;
- 2) la dose di mantenimento stabilita è di 10 mg/die a cui deve seguire una lenta fase di riduzione del dosaggio ( $\leq 1$  mg/mese), fino alla completa sospensione del trattamento steroideo;
- 3) fra i farmaci risparmiatori di steroidi, il metotrexato orale o intramuscolare alla dose di 10 mg/settimana sembra quello maggiormente utile nella PMR di nuova insorgenza.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** polimialgia reumatica, glucocorticoidi, revisione sistematica.

### Riferimento bibliografico

Hernández-Rodríguez J et al. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. Arch Intern Med 2009; 169: 1839-50.

---

## - Dispositivi medici in evidenza -

---

### Studio clinico controllato randomizzato ed analisi costo-efficacia dell'impiego di fasciatura antimicrobica a rilascio di argento per la cura dell'ulcera venosa degli arti inferiori (VULCAN trial)

A cura delle Dott. sse Chiara Zoppellaro e Maria Cecilia Giron

L'uso del bendaggio multistrato a compressione è al momento il trattamento standard per l'ulcera venosa degli arti inferiori. Prima del bendaggio vengono applicate sull'ulcera fasciature per prevenire eventuali aderenze alla ferita e promuoverne la guarigione. Le fasciature antimicrobiche, contenenti ad esempio iodio, miele ed argento sono diventate di uso comune per la cura dell'ulcera venosa pur essendo abbastanza costose e di efficacia incerta. Nel periodo 2006-2007, secondo il National Prescribing Centre, il costo delle fasciature per il National Health System (NHS) è stato stimato superare i 100 milioni di sterline, un quarto di questi sono stati spesi per fasciature antimicrobiche a rilascio di argento.

Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia terapeutica ed il rapporto costo-efficacia di fasciature antimicrobiche a rilascio di argento applicate al di sotto di bendaggi multistrato a compressione.

In questo studio controllato, randomizzato e multicentrico, finanziato dal NHS Health Technology Assessment Programme, svoltosi tra marzo 2005 e novembre 2007 presso due contee inglesi, South

Yorkshire e Devon, sono stati arruolati 213 pazienti con ulcera attiva nell'arto inferiore da più di 6 settimane.

I criteri di esclusione sono stati: rifiuto informato di cura, diabete mellito controllato con insulina, gravidanza, sensibilità o specifica controindicazione all'uso di argento, indice pressorio caviglia-braccio (ABI) <0.8 nell'arto ulcerato, ulcera nella gamba con diametro <1 cm, ulcere atipiche incluse quelle con sospetta malignità, coesistenza di dermatiti o vasculiti, terapia antibiotica orale o parenterale. La fasciatura è stata posizionata sotto ad un bendaggio a compressione e cambiata ogni settimana per un periodo di trattamento di 12 settimane. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere fasciatura ad azione antimicrobica (FA, 6 diversi tipi, forniti da Convatec, New Jersey, USA; Smith and Nephew, London, UK; Coloplast, Humlebaek, Denmark; Laboratoires Urgo, Chenôve, France), o non (FS, fasciatura standard a bassa aderenza senza antimicrobico da qualunque ditta) ma il tipo specifico di fasciatura è stato poi scelto dallo specialista.

Outcome primario dello studio è stato il numero di pazienti con guarigione completa dell'ulcera in 12 settimane nei due gruppi, mentre quelli secondari sono stati il tasso di guarigione a 6 e 12 mesi, il tempo di guarigione, il tasso di ricorrenza a 6 e 12 mesi, la qualità della vita (questionari EuroQol 5D e Short Form 6D), i costi e l'impiego di risorse sanitarie e le analisi di costo-efficacia dei trattamenti.

I 213 pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: 107 sono stati randomizzati per ricevere fasciature a rilascio di argento (Urgotul<sup>®</sup> SSD (39,6%), Acticoat<sup>™</sup> 7 (27,5%) e Aquacel<sup>®</sup> Ag (16,1%) e 106 fasciature non aderenti in viscosa (ad es. Urgotul<sup>®</sup> senza argento, Biatain<sup>™</sup>, Atrauman<sup>®</sup>, Allevyn<sup>™</sup>).

Un'alta incidenza di malattie pre-esistenti e di comorbidità è stata rilevata in quantità paragonabile in entrambe le coorti. Non sono state rilevate differenze significative fra i due gruppi nella percentuale di pazienti guariti a 12 settimane (59,6% FA vs 56,7% FS; RR=1,06 IC<sub>50</sub>=0,80-1,45), a 6 mesi (RR=1,34 IC<sub>50</sub>=0,88-2,03) e a 12 mesi (RR=1,03 IC<sub>50</sub>=0,51-2,08). Il tempo mediano di guarigione è risultato essere paragonabile (p=0.408) per FA e FS e cioè rispettivamente pari a 67 (IC<sub>50</sub>=54-80) e 58 (IC<sub>50</sub>=43-73). Tra i 185 pazienti guariti nel primo anno 24 individui (13%) hanno avuto una ricorrenza dell'ulcera (11 individui nella coorte FA e 13 nella coorte FS). I punteggi medi di utilità per EuroQol 5D e per il Short Form 6D sono risultati simili nei due gruppi a 1, 3, 6 e 12 mesi. Rispetto al gruppo FS la coorte FA ha prodotto un rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) pari a 489.250 sterline.

In conclusione, questo studio dimostra non solo che l'efficacia di fasciature antimicrobiche a rilascio di argento per la cura dell'ulcera venosa è paragonabile a quella di fasciature inerti a bassa aderenza, ma anche la convenienza in termini di spesa dell'uso di quest'ultime sotto ai bendaggi a compressione, come già evidenziato in altri studi (*Palfreyman S et al. BMJ 2007;335:244; Wang J et al. J Wound Care 2007;16:352*).

**Conflitto di interesse:** nessuno.

**Parole chiave:** ulcera venosa, fasciatura antimicrobica, bendaggio a compressione.

#### Riferimento bibliografico

Michaels JA et al. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial). *Br J Surg.* 2009; 96: 1147-56.

**Benefici degli stent medicati rispetto a quelli metallici nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST: risultati a quattro anni dello studio randomizzato PaclitAxel or Sirolimus-Eluting stent vs bare metal stent in primary angioplasty (PASEO)**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'uso degli stent medicati è associato ad una riduzione significativa delle restenosi, tuttavia ha un rischio potenzialmente alto di trombosi intra-stent, soprattutto nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI).

Scopo di PASEO, uno studio italiano, prospettico, monocentrico (Ospedale SG Moscati, Avellino), randomizzato, in aperto, è stato valutare i benefici a breve e a lungo termine di stent medicati con sirolimus o paclitaxel vs stent metallici in pazienti sottoposti ad angioplastica primaria per STEMI.

Criteri d'inclusione sono stati: dolore toracico di durata superiore a 30 min; sopraslivellamento del tratto ST  $\geq 1$  mm in almeno 2 derivazioni elettrocardiografie contigue o con un presumibile nuovo blocco della branca sinistra; ricovero ospedaliero entro 12 h dall'insorgenza dei sintomi.

Sono stati esclusi i pazienti con: sanguinamento interno attivo o storia di diatesi emorragica nei 30 giorni precedenti; storia di emorragia intracranica, neoplasma intracranico, malformazione arterovenosa o aneurisma; nota allergia a sirolimus, paclitaxel, eparina, aspirina o clopidogrel; storia di stroke nei 30 giorni precedenti o qualsiasi storia di stroke emorragico; procedura chirurgica maggiore o grave trauma fisico nei 30 giorni precedenti; storia, sintomi o segni che suggeriscono una dissezione aortica; terapia trombolitica/fibrinolitica nelle 24 h precedenti; storia di trombocitopenia; retinopatia emorragica; uso di warfarin o acenocumarolo ed INR  $\geq 2$ ; gravidanza. Una dimensione vasale  $< 2,25$  mm è stato l'unico criterio d'esclusione angiografico.

Tutti i pazienti hanno ricevuto eparina non frazionata in bolo ev 70 U/kg + un'infusione di 1000 U/h, aspirina ev 500 mg e clopidogrel 300 mg (dose di carico). Prima della PCI primaria è stato somministrato routinariamente un inibitore delle glicoproteine IIb-IIIa. Dopo l'intervento tutti i pazienti hanno ricevuto come terapia antiplastrica aspirina 100 mg indefinitamente e clopidogrel (75 mg) per 6 mesi.

L'end point primario è stato la rivascolarizzazione della lesione target ad un anno di follow-up.

Gli end point secondari sono stati: l'incidenza combinata cumulativa della morte e/o del reinfarto; l'incidenza cumulativa della trombosi dello stent; gli eventi cardiovascolari maggiori a lungo termine (4 anni di follow-up).

Tra il 1 Ottobre 2003 ed il 31 Dicembre 2005, 270 pazienti con STEMI sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 in tre gruppi simili per le caratteristiche demografiche ed anamnestiche: stent metallici (n=90), stent medicati con paclitaxel (n=90) e stent medicati con sirolimus (n=90).

La procedura è stata eseguita con successo nel 93-95% dei casi. Nel gruppo stent medicati con paclitaxel è stato osservato un più alto numero di stent per paziente ( $1,28 \pm 0,56$  vs  $1,11 \pm 0,35$ ;  $p=0,023$ ).

I dati di follow-up sono stati disponibili per tutti i pazienti. Quasi tutti i pazienti al follow-up di 6 mesi avevano interrotto la terapia con clopidogrel, e a 1 anno non sono state osservate differenze in termini di mortalità, reinfarto o entrambi.

Una trombosi intra-stent è stata documentata nel gruppo stent metallici e in quello stent medicati con paclitaxel, entrambi entro 30 giorni dall'angioplastica. In confronto agli stent metallici (14,4%) quelli medicati, sia con paclitaxel (4,4%; HR 0,29, 95% CI 0,095-0,89;  $p=0,023$ ) che con sirolimus (3,3%; HR 0,21, 95% CI 0,006-0,75;  $p=0,016$ ), sono stati associati ad una riduzione significativa della rivascolarizzazione della lesione target ad un anno di follow-up.

Inoltre, gli stent medicati sono stati associati ad un beneficio significativo in termini di eventi cardiovascolari maggiori (stent metallici 24,4%; stent medicati con paclitaxel 11,1% HR 0,42, 95% CI 0,2-0,9;  $p=0,025$ ; stent medicati con sirolimus 11,1% HR 0,42, 95% CI 0,2-0,89;  $p=0,024$ ).

Al follow-up a lungo termine (1233±215 giorni) non sono state osservate differenze in termini di mortalità, reinfarto o entrambi nei tre gruppi (stent metallici 21,1%; stent medicati con paclitaxel 16,7% HR 0,76, 95% CI 0,39-1,5; p=0,43; stent medicati con sirolimus 15,6% HR 0,70, 95%CI 0,35-1,4; p=0,32).

In confronto agli stent metallici (21,1%) quelli medicati sono stati associati ad una riduzione significativa della rivascolarizzazione della lesione target (stent medicati con paclitaxel 6,7% HR 0,29, 95% CI 0,12-0,73; p=0,008; stent medicati con sirolimus 5,6% HR 0,24, 95%CI 0,09-0,63; p=0,002) e degli eventi cardiovascolari maggiori (stent metallici 36,7%; stent medicati con paclitaxel 21,1% HR 0,51, 95%CI 0,29-0,9; p=0,019; stent medicati con sirolimus 21,1% HR 0,51, 95% CI 0,29-0,9; p=0,019).

Gli autori evidenziano alcuni limiti dello studio: gli stringenti criteri d'inclusione ed esclusione adottati non permettono di estendere i risultati dello studio a tutti i pazienti sottoposti ad angioplastica primaria per STEMI; la dimensione del campione relativamente piccola non consente di raggiungere una sufficiente potenza per ottenere risultati definitivi sulla sicurezza degli stent medicati in termini di mortalità, reinfarto e trombosi dello stent, nonostante il lungo follow-up; un uso più ampio dei dispositivi per la trombectomia, riducendo il "carico" trombotico, potrebbe aver influenzato i risultati di questo studio.

In conclusione, lo studio dimostra che in pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria, in confronto agli stent metallici, quelli medicati sia con paclitaxel che con sirolimus sono sicuri ed associati a benefici significativi in termini di rivascolarizzazione della lesione target fino ad un follow-up di 4 anni.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** stent metallici, stent medicati, angioplastica primaria.

#### Riferimento bibliografico

Di Lorenzo E et al. Benefits of drug-eluting stents as compared to bare metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction: four year results of the Paclitaxel or Sirolimus-Eluting stent vs bare metal stent in primary angioplasty (PASEO) randomized trial. Am Heart J 2009; 158: e43-50.

#### Stent medicati: uno studio sull'utilizzo a livello internazionale

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

È stato dimostrato che, rispetto agli stent metallici, gli stent medicati (drug-eluting stents, DES) riducono l'incidenza di restenosi in pazienti selezionati. Tuttavia, a causa dei costi legati all'ampio utilizzo di questi stent più costosi, alcuni sistemi sanitari hanno introdotto linee guida e limiti alle indicazioni d'uso di DES. Inoltre, nel settembre 2006, alcuni abstract presentati al World Congress of Cardiology (WCC) hanno sollevato la questione della sicurezza di DES, in particolare per quanto attiene alla trombosi tardiva dello stent.

Questo studio ha esaminato le pratiche di utilizzo di DES, per valutare in che misura variano a livello internazionale e quanto la controversia relativa alla trombosi dello stent abbia influito su tali pratiche.

Sono stati coinvolti i centri di 4 paesi, e sono stati esaminati i seguenti registri: APPROACH Registry (Alberta, Canada), BWGIC Registry (Belgio), Mayo Clinic PCI Registry (Rochester, Minnesota) e Scottish Coronary Revascularisation Registry (Scozia, Regno Unito). Sono stati ottenuti i dati di tutti i pazienti consecutivi sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI) tra il gennaio 2003 ed il settembre 2007, tranne per quelli provenienti dal registro belga che era

disponibile da novembre 2003 a settembre 2007. Poiché nell'ottobre 2005 nel registro belga è cambiato il metodo di raccolta, i dati sono stati utilizzati solo per alcune analisi.

I dati raccolti riguardavano le caratteristiche demografiche del paziente, la presenza di diabete, l'indicazione per PCI, le caratteristiche angiografiche della lesione, inclusi il tipo di intervento, il tipo di stent, il vaso trattato e le dimensioni dello stent. Il diabete è stato definito come di tipo 1 o 2, trattato con insulina o ipoglicemizzanti orali. La presentazione clinica è stata registrata come la principale indicazione per PCI.

L'unità dell'analisi era rappresentata dalla lesione. I pazienti non sottoposti ad impianto di stent sono stati esclusi dall'analisi. La data di ogni procedura è stata registrata come mese di calendario. La percentuale totale di pazienti sottoposti ad impianto di DES è stata calcolata per paese o regione nel periodo considerato relativamente ai registri statunitense, canadese e scozzese (gennaio 2003-settembre 2007). I dati corrispondenti del registro belga erano disponibili da novembre 2003 per l'analisi complessiva e da ottobre 2005 per sottogruppi con diabete e per indicazione clinica.

Nell'analisi totale sono state incluse tutte le lesioni consecutive trattate con l'impianto di uno stent durante il periodo in studio. In totale, nelle 4 aree geografiche sono state incluse 178.504 lesioni, mentre per le analisi per sottogruppi con diabete e per indicazione clinica 118.827 lesioni. Per quanto riguarda le analisi per dimensione della lesione, sono state incluse 68.781 lesioni nell'ambito dei registri statunitense, canadese e scozzese. Soltanto nel registro scozzese è stato osservato un aumento anno dopo anno, mentre negli altri 3 era presente un certo andamento costante.

Il Mayo Clinic PCI Registry ha evidenziato una rapida adozione di DES nella pratica clinica. Il picco dell'utilizzo è stato osservato nel febbraio 2005, quando il 91% delle lesioni è stato trattato con impianto di DES. In tutti i sottogruppi è stato rilevato un picco >89%. Nel registro canadese è stato riscontrato un aumento più graduale dell'utilizzo di DES con un picco nel gennaio 2006 (56% delle lesioni). Al contrario, in Scozia, si è verificata una fase prolungata di utilizzo relativamente limitato prima di un notevole aumento durante il 2005 (picco: 58% delle lesioni nel marzo 2006). Il picco più basso e tardivo si è verificato in Belgio (picco: 35% delle lesioni nel giugno 2006).

Nei registri canadese e scozzese, era evidente che la scelta di DES dipendeva dalle caratteristiche dei pazienti e delle lesioni. Al momento del picco, è stato osservato un elevato utilizzo di DES nelle lesioni a maggiore rischio di restenosi (<3 - ≥18 mm) nel 75% dei casi in Alberta, nell'87% in Scozia e nel 98% al Mayo Clinic. Tuttavia, la differenza maggiore è stata osservata nel trattamento delle lesioni a moderato rischio di restenosi (>3 - ≥18, ≤3 - <18 mm) e ancora di più in quelle con minore rischio (>3 - <18 mm). Infatti, nei registri canadese e scozzese, è stato riscontrato un minore utilizzo di DES tra questi sottogruppi. Sempre in questi 2 registri, è stato osservato un impiego maggiore nei pazienti diabetici ed un impiego minore nei pazienti con infarto del miocardio con innalzamento del tratto ST (STEMI), non osservato nel registro statunitense.

Nei casi in cui erano disponibili i dati del registro belga, sono state riscontrate marcate differenze di impiego in base alla condizione di diabete. Alla fine del 2006, non sono state osservate differenze statisticamente significative con il Mayo Clinic registry, mentre l'utilizzo di DES risultava superiore rispetto ai registri canadese e scozzese. Come osservato nei registri scozzese e canadese, l'uso di DES era relativamente inferiore in pazienti con STEMI.

Nel registro statunitense, è stata rilevata una minima riduzione dell'utilizzo di DES durante il 2005, seguita da un declino più evidente durante il 2006. La riduzione assoluta dal picco era pari al 16%, con una riduzione relativa del 18%. Rispetto agli altri registri, l'uso di DES rimaneva statisticamente significativo (>74% delle lesioni sottoposte a stent). È stata osservata una riduzione per indicazione clinica, soprattutto nei pazienti trattati per STEMI e con lesioni >3 - <18 mm.

In Canada e in Scozia, l'uso di DES è diminuito a metà del 2006. In Canada, la riduzione assoluta dal picco era pari al 19%, con una riduzione relativa del 34%. In Scozia, è stata osservata una minore riduzione assoluta (16%) e una minore riduzione relativa (28%). Al contrario, il registro belga ha evidenziato una riduzione assoluta dell'1% con una riduzione relativa del 3% durante il 2006. Alla fine del periodo in studio, l'impianto di DES è stato effettuato nel 75% delle lesioni nel Mayo Clinic, nel 42% nel centro scozzese, nel 37% in quello canadese e nel 32% in quello belga.

Lo studio ha evidenziato notevoli differenze nell'utilizzo di DES in 4 paesi, anche se una riduzione è stata osservata in tutti i registri durante il 2006 e il 2007 con tempi ed entità diversi. Erano evidenti anche marcate differenze d'uso in base all'indicazione clinica.

Nel Mayo Clinic Registry, l'aumentato utilizzo di DES corrisponde strettamente all'approvazione della Food and Drug Administration di Cypher (stent ad eluizione di sirolimus, SES, Aprile 2003) e poi di Taxus (stent ad eluizione di paclitaxel, PES, Marzo 2004). In Europa e in Canada, SES era stato autorizzato, rispettivamente, nell'aprile e nel novembre 2002, mentre PES nel gennaio e nel settembre 2003. Pertanto, il ritardo nell'utilizzo di DES non è correlato all'approvazione da parte delle autorità regolatorie.

Inoltre, l'utilizzo di DES variava all'interno del singolo sistema sanitario, per motivi economici, tipo di ospedale e priorità locali, e anche i singoli cardiologi hanno ritenuto opportuno utilizzare DES in misura diversa. Tutte queste motivazioni non spiegano però le differenze di attitudini all'impiego di DES a livello internazionale.

Lo studio, pur avendo fornito una panoramica della pratica di utilizzo di DES a livello internazionale, presenta alcuni limiti. Ad esempio, il Mayo Clinic è uno dei più importanti centri universitari, pertanto potrebbe non riflettere la reale pratica statunitense; inoltre, include pazienti provenienti da altre regioni. In una comunità di operatori relativamente più piccola, la pratica si può modificare con una velocità più rapida.

Inoltre, nello studio, è rappresentata una piccola frazione della pratica statunitense totale, rispetto alle percentuali più elevate di attività clinica inglese, canadese e belga, incluse nello studio. Pertanto, questa analisi non è completa; le percentuali di campioni variano da paese a paese ed è possibile che vengano effettuate altre pratiche, anche all'interno dello stesso paese.

Sono stati presi in considerazione i dati dei registri per ottenere una rappresentazione della pratica clinica reale e affidarsi a surrogati come le dimensioni dello stent. Tuttavia, non si possono escludere incompatibilità tra l'insieme dei dati. Nonostante ciò, le variabili cruciali sono state definite in modo consistente e determinate dalle lesioni originali e dai record dei pazienti.

Trattandosi, inoltre, di uno studio osservazionale, come con tutti gli studi di questo tipo, non è possibile essere certi che nell'analisi siano state prese in considerazione tutte le variabili importanti, nè è possibile dimostrare un collegamento causale tra un evento e i cambiamenti nella pratica.

Questo studio ha evidenziato che l'utilizzo di DES assume connotazioni diverse a livello internazionale. La riduzione del suo impiego è stata osservata durante il 2006, con notevoli diversità in base alle aree geografiche. Pertanto, non esiste un consenso sull'applicazione ottimale di DES nella pratica clinica, anche se nel "mondo reale" le influenze sulla scelta dello stent hanno origine multifattoriale.

**Conflitto di interesse:** gli autori hanno ricevuto finanziamenti da Boston Scientific, Medtronic e Cordis.

**Parole chiave:** stent medicati, incidenza di utilizzo, studio osservazionale.

#### Riferimento bibliografico

Austin D et al. Drug-eluting stents: A study of international practice. Am Heart J 2009; 158: 576-84.

---

### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

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

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

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

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

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

Direttore	Prof Achille Caputi (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 Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Chiara Zoppellaro (Università di Padova)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

---

**RICEZIONE NEWSLETTER**

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