



ISF

www.informazionisuifarmaci.it

Anno 36, n.5-6, 2012

In questo numero

Editoriale

89

Agenda 2013
Gianni Tognoni

La Bussola

92

Apixaban, Bilastina, Conestat alfa, Eribulina
Mauro Miselli

Eribulina nel tumore della mammella
Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GreFO) Area Valutazione Farmaco

Rassegne

102

Terapia antitrombotica nelle sindromi Coronariche Acute (SCA)
Gruppo di Lavoro multidisciplinare Commissione Regionale del Farmaco e Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica dell'Emilia Romagna

Il Punto su

117

Tamoxifene nella terapia medica della ginecomastia
Emilio Maestri, Gilberto Furlani

Diabete gestazionale...ancora una diagnosi in cerca di una malattia?
Vittorio Basevi, Simona Di Mario, Nicola Magrini

Dalla letteratura

124

Intervento educativo dietetico in gravidanza e ricorrenza di macrosoma
Simona di Mario, Daniela Spettoli, Vittorio Basevi

Cancro prostatico in maschi sani trattati con vitamina E: quando la prevenzione con una "banale" vitamina...aumenta il rischio
Emilio Maestri, Roberta Girolini, Nicola Magrini

Antibiotici e resistenze

130

Pronti per un mondo senza antibiotici?
Carlo Cagliotti, Anna Maria Marata, Maria Luisa Moro

Note per i MMG

132

Note informative commentate per i medici di medicina generale
Gruppo di Lavoro AUSL - di Reggio Emilia

Filo diretto

135

Amleto, chi lo capisce? Non è il dubbio, ma la certezza che fa impazzire
Giampaolo Collecchia, Luca Puccetti

Gentile lettore, questo numero di Informazioni sui Farmaci, contiene un numero doppio di pagine rispetto al tradizionale in quanto recupera in un'unica uscita anche il numero precedente che, per problemi tecnici, non siamo riusciti a stampare.



Informazioni sui Farmaci *non contiene, né prevede, inserzioni pubblicitarie.*
Aderisce all'ISDB

Direttore

ALBANO DEL FAVERO
Direttore CeRPEA, Perugia

Comitato di Redazione

CORRADO BARBUI

Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Psichiatria, Università di Verona

ELENA DALRIO

Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

ELISABETTA DE BASTIANI

Servizio Farmaceutico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

ERMANNO GABBI

Unità Operativa di Malattie Infettive, Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

EMILIO MAESTRI

Endocrinologo, Azienda USL di Reggio Emilia

NICOLA MAGRINI

CEVEAS, Azienda USL di Modena

MAURO MISELLI

Consulente F.C.R. Reggio Emilia

NICOLA MONTANARO

Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Bologna

ALESSANDRO NAVAZIO

Direttore UTIC, Ospedale Civile, Guastalla

ITALO PORTIOLI

Consulente Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

PIETRO RAGNI

Direzione Sanitaria, Azienda USL di Reggio Emilia

GIANNI TOGNONI

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

DANIELA ZANFI

Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

Direzione, Redazione, Amministrazione
Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Tel. 0522/543450-1-2-3 - Fax 0522/550146
www.informazionisuifarmaci.it

Direttore responsabile

DANIELA ZANFI

Registrazione presso il Tribunale di Reggio Emilia n.404 del 30/1/1978

Agenda 2013

Fedele specchio di quanto succede in questi mesi nel Paese (e perciò anche nella sanità e nel campo dei farmaci, affidati a “decreti” rigorosamente sganciati da, e disinteressati a qualsiasi progettualità), anche l’IsF è obbligato all’incertezza; con un nuovo “numero doppio”, che è un po’ come un decreto di fine legislatura: finge di fare di necessità virtù... . Per il vecchio vizio di non rassegnarsi tuttavia ad essere spettatori passivi di quanto succede, si è deciso di prendere una delle parole più gettonate e contese del talk-show politico – “agenda” – per proporre una utilizzazione che ne faccia un programma concreto di lavoro, e un calendario di cui render conto a chi si troverà nel 2013 ad esserci ancora, in un modo o nell’altro, compagna/o di strada.

L’agenda che si propone parte da una constatazione che si è più volte ripetuta, ma che è bene riprendere, commentando così, in un certo modo, complessivamente, il materiale di questo “numero doppio”. Una informazione sui farmaci pertinente e affidabile (non è facile, ma necessario, prendere, sul serio e insieme, i due aggettivi):

- a) non può essere concreta sui farmaci, che hanno di per sé sempre meno da dire, ma deve raccontare, esplicitare, discutere, qualificare (e trarre le opportune conseguenze) i contesti in cui le conoscenze sui farmaci si sviluppano e i farmaci stessi vengono utilizzati;
- b) deve avere come obiettivo quel-

lo di dire, propositivamente, come ci si deve far carico, nel quotidiano dell’assistenza e con proposte di ricerca, delle aree di più forte “[in]-soddisfazione”: questo termine, sostitutivo di quelli più classici-tecnici – ignoranza, incertezza, non-evidenza – può forse meglio almeno “auspicare” un atteggiamento di ricerca collaborativa di risposte disincantate da parte di operatori sanitari, medici e non, di cittadini-pazienti, e, chi sa mai, anche dei servizi socio sanitari.

L’agenda (esemplificativa, non esaustiva: concreta, ma con flessibilità in quanto a definizione dettagliata di contenuti/metodi) include pochi punti, ognuno dei quali rimanda anche solo per essere fedeli ad un compito di “informazione” a poche-recenti referenze bibliografiche.

1. Farmaci e stili di vita. Nulla di nuovo nella sua enunciazione. Sappiamo tutto. Vivere, mangiare, muoversi in modo appropriato (= di buon senso, con la libertà delle scelte) fa bene: allo star bene in generale, e alla morbi-mortalità CV in particolare. Anche non essere depressi per troppo tempo migliora qualità e quantità di vita. “Metter in evidenza e sottolineare l’importanza di tutto ciò da parte degli operatori sanitari ridurrebbe globalmente e sostanzialmente il carico di malattia e di mortalità. La conclusione (solo formalmente “aggiustata”) di uno degli ultimi, molto autorevoli, anche se contenutisticamente ripe-

titivi lavori sul tema¹ non potrebbe meglio riassumere l’ambivalenza della situazione. Così come i risultati riportati da grandi studi formali sull’esercizio fisico ed i vari tipi di fitness, in rapporto a depressione e felicità (sic!) confermano che il “vivere” è una variabile che non si può proprio trascurare, anche se sembra così poco quantificabile e trasferibile nei modelli multivariati e nei livelli essenziali di assistenza²⁻⁵.

N.B. Per chi avesse il dubbio che si vogliono nascondere innovazioni farmacologiche sostanziali per la soluzione di problemi che colpiscono popolazioni che certo non possono essere prese come simbolo di “felicità”, le citazioni di “non-inferiorità” (con un poco di eccesso di eventi di morbi-mortalità) raccolte nelle cronache dell’ultima ora possono essere utili⁶⁻⁸.

Ipotesi: sarebbe bello, ora che la fase di produzione di conoscenza “scientifica” può essere ragionevolmente considerata conclusa:

- proporre (come unico modo di fare ECM in salute pubblica), con protocolli realistici congiuntamente, da parte di MMG e specialisti, la verifica della rilevanza e della applicabilità delle raccomandazioni riguardanti stili di vita;
- mappare, ben stratificate per problemi, età, contesti socio-economici, culture, le applicabilità concrete;
- decidere e comunicare se o quanto ciò è im-possibile (per

ragioni tecniche, o politiche, o....), pronti eventualmente a non far più raccomandazioni, che possono solo aumentare le disuguaglianze tra chi può/ sa e chi non può/non sa seguirle (ciò che fa sempre più assomigliare le raccomandazioni a quelle ormai così familiari e note per i loro "conflitti d'interesse" ed effetti devastanti, che vengono fatte nel/al mondo delle banche).

2. Promotion of improvement as a science

E' bene lasciare in inglese – fa sembrare più compatto. autorevole, da adottare – il messaggio di uno degli ultimi editoriali di Lancet⁹ che dichiara una cosa semplice e provocatoria (certo non nuova su queste pagine ma altrettanto certamente marginale/izzata nelle pratiche di valutazione): la scienza che produce nuove conoscenze è ormai acquisita, ed in fondo ovvia, nei suoi obiettivi, strumenti, ripetitività: farsi carico di assicurare e rendere visibile nelle realtà di cui si è responsabili (piccole o grandi, di medicina generale o specialistica) se e quanto è stato prodotto, (o non si è riusciti a far emergere) un miglioramento (su end-point minori o maggiori, qualitativi o quantitativi) deve essere la priorità della produzione informazione scientifica. Il messaggio non è isolato¹⁰ ed implica elementi interessanti, tipici per un "agenda di lavoro":

- usare intensamente – per pianificare e valutare bisogni e risultati – i database personali, collettivi, amministrativi, "mirandoli" per problemi e non a costi;

- avere un'agenda "attiva", tempestiva, controllata, a costo zero (come esercizio di controllo di qualità, appropriatezza...) per i farmaci/interventi "nuovi" (di cui è utile

fare una mappa permanente come strumento di informazione, e ricerca)¹¹⁻¹³.

3- Adottare come tema esemplare di realizzazione del punto dell'agenda appena concluso, l'interrogativo di un editoriale, che di fatto introduce un dossier (da leggere!) del Lancet della settimana successiva, e di cui si dà una traduzione "narrativa", non letterale¹⁴: "Oncologia come delusione-fallimento?". Tre sono le domande da porre in agenda.

3.1 E' pensabile rileggere lo scenario dell'oncologia come "progetto di ricerca" informativa, partecipativa, per/tra medici, per/tra operatori sanitari, per/tra/con pazienti-cittadini sui benefici "che hanno senso?"

3.2 Le iniziative sul "cancro" sono infinite: e magari troppe. Poche con dei MMG. E se si facesse, trasversalmente ai tanti problemi un piano di medio-lungo periodo, fortemente orientato a porre in evidenza le aree che richiedono (v. punto 2) miglioramento, di continuità assistenziale?

3.3 C'è spazio per riprendere, riorientandolo, il programma di osservatorio "specialistico" sulla letteratura, già sviluppato come parte della strategia IsF, sottolineando ed informando propositivamente che il problema è sempre meno la produzione di nuove "evidenze dichiarate", e sempre più quello dei loro incroci con la vita delle persone, là dove queste vivono?

4- Il quarto tema per l'Agenda 2013 è di nuovo basato su un editoriale-prospettiva: anche qui la citazione merita di essere riportata in originale, per coinvolgere (senza pensare a bias di traduzione) con la "suggerione" dei suoi termini e dei loro accostamenti (è pro-

prio della "suggerione" che si ha bisogno, per guardare con occhi pronti alla "innovazione" un tema tanto noto e "vecchio"): The Underside of the Silver Tsunami. Older Adults and Mental Health Care.¹⁵ Dovendo avere a che fare con una popolazione che è "soggetto" di due "ignoti", l'invecchiamento e la malattia mentale, è impegnativo, ma inevitabile, un punto dell'agenda dedicato ad una informazione, che è sostanzialmente:

- anzitutto una accoglienza - condivisione della in-definizione del tema, dei suoi obiettivi, dei suoi luoghi, dei suoi attori, delle sue ignoranze, delle sue evidenze, e dei suoi immaginari;

- domandandosi seriamente il come e perché quest'area è così frequentata e invasa da interventi, investimenti, valutazioni, pratiche, organizzazioni, protagonisti formali ed informali;

- così da coinvolgere in una "epidemiologia del non-so", come modalità responsabile di "cura".

E' il primo passo per formulare un'agenda che tolga a questa "età d'argento" la connotazione distruttiva di "tsunami": magari anche solo per ridare a questo termine l'interpretazione "tecnica" ed insieme il significato di immaginario e di creatività suggerito dall'informazione, (certo atipica, ma che è bene avere come orizzonte) di un film come "HereAfter" (già evocato su queste pagine)¹⁶.

5- Per concludere questo breve esercizio di agenda non c'è forse di meglio che rinviare ad un dossier di epidemiologia di cui si cita l'apertura¹⁷ che parla (insistentemente, e molto dialetticamente, ma

avendo come piano d'accordo che le sfide della sanità non permettono di tirarsi indietro) delle necessità-opportunità di "nuove" epidemiologie (= capaci di assicurare visibilità ed accountability in tempo reale). Non per cambiare tecniche-metodologie: ma per ricondurle proprio là dove ci pone l'agenda che qui è proposta: al confine tra le tante cose che si "sanno" (sempre di più, e sempre più dettagliate) ed il "sen-

so" che hanno (farmaci e stili di vita, nel CV e sull'età d'argento, per la soddisfazione e la felicità).

- 6- Ultimo appuntamento dell'agenda 2013; il più importante, il più incerto, il più carico (e/o indicatore "duro") di futuro. Perché il cammino della ricerca di senso sia percorribile e utile, è necessario che lettori-utenti contribuiscano in modo sostanziale alla iden-

tificazione-formulazione dei punti dell'Agenda. Basterebbe (!) che ognuna/o (o 1:10, o 1:100, 1:...) proponesse uno scenario che ritiene significativo, dicendo, brevissimamente, il perché.

Grazie. Per noi che continuiamo ad accumulare ritardi e a tempestarvi di proposte, e per tutte/i coloro che ci leggono-usano.

Bibliografia

- Dehghan M, et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation* 2012;126(23):2705-12.
- Fransson EI, et al. Job strain as a risk factor for leisure-time physical inactivity: an individual-participant meta-analysis of up to 170,000 men and women: the IPD-Work Consortium. *Am J Epidemiol* 2012;176(12):1078-89.
- Brunet J, et al. The association between past and current physical activity and depressive symptoms in young adults: a 10-year prospective study. *Ann Epidemiol* 2013;23(1):25-30.
- Wang F, Orpana HM, Morrison H, de Groh M, Dai S, Luo W. Long-term association between leisure-time physical activity and changes in happiness: analysis of the Prospective National Population Health Survey. *Am J Epidemiol* 2012;176(12):1095-100.
- LaMontagne AD. Invited commentary: job strain and health behaviors-developing a bigger picture. *Am J Epidemiol* 2012;176(12):1090-4.
- Fishbane S, et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2013;368(4):307-19.
- Macdougall IC, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2013;368(4):320-32.
- Parving HH, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(23):2204-13.
- Marshall M, Pronovost P, Dixon-Woods M. Promotion of improvement as a science. *Lancet* 2013;381(9864):419-21.
- Farmer SA, Black B, Bonow RO. Tension between quality measurement, public quality reporting, and pay for performance. *JAMA* 2013;309(4):349-50.
- Cohen AT, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368(6):513-23.
- Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157(11):796-807.
- PLOS Medicine Editors. Getting more generous with the truth: clinical trial reporting in 2013 and beyond. *PLoS Med* 2013;10(1):e1001379.
- [No authors listed] The failure of cancer medicine? *Lancet* 2013;381(9865):423.
- Bartels SJ, Naslund JA. The underside of the silver tsunami-older adults and mental health care. *N Engl J Med* 2013;368(6):493-6.
- Tognoni G. InFormAzione per tempi di tsunami. Appunti di lettura per il 2011. *Informazioni sui Farmaci* 2011;1:pag. 1
- Kuller LH. Point: is there a future for innovative epidemiology? *Am J Epidemiol* 2013;177(4):279-80.

Apixaban

Eliquis	Bristol-Myers Squibb/Pfizer	Indicazioni registrate: <i>Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio.</i>
10 compresse 2,5 mg	€ 16,52	Dosaggio: <i>2,5 mg due volte al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta da 12 a 24 ore dopo l'intervento chirurgico. La durata raccomandata del trattamento è di 32-38 giorni nei pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca e di 10-14 giorni nei pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione di ginocchio.</i>
20 compresse 2,5 mg	€ 33,03	
60 compresse 2,5 mg	€ 99,03	
(prezzi ex-factory, comprensivi sconti negoziali)		
Classe A HT/PHT Su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo, ortopedico, anestesista, spec. medicina interna)		

Proprietà farmacologiche

Apixaban è il terzo anticoagulante orale approvato con procedura centralizzata europea nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio¹. Per questa indicazione, apixaban va ad affiancarsi a rivaroxaban col quale condivide il meccanismo d'azione (entrambi inibiscono il fattore Xa) e al dabigatran (che è un inibitore diretto della trombina).

Somministrato per via orale, apixaban ha un assorbimento rapido e raggiunge le concentrazioni ematiche massime dopo 3-4 ore². Ampiamente legato alle proteine plasmatiche, viene metabolizzato in parte a livello epatico (soprattutto dal CYP3A4) ed eliminato in larga misura come farmaco immodificato, in parte (27%) con le urine e in parte con le feci. Apixaban è un substrato delle proteine di trasporto P-gp². L'emivita è di circa 12 ore². Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, non è necessario alcun aggiustamento della dose², mentre in caso di insufficienza renale grave (clearance creatinina ≤ 30 ml/min) l'esposizione ad apixaban aumenta del 44%

e l'RCP sconsiglia l'uso del farmaco per il rischio di sovradosaggio². Stessa esclusione dal trattamento viene raccomandata per i pazienti con insufficienza epatica grave associata a coagulopatia e a rischio di sanguinamento².

Efficacia clinica

Negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore, tra cui la sostituzione elettiva dell'anca e del ginocchio, l'impiego delle eparine a basso peso molecolare riduce il rischio di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) del 50%³. La somministrazione di eparina a basso peso molecolare, iniziata 12 ore prima dell'intervento, viene generalmente proseguita per altri 10-14 giorni dopo artroprotesi del ginocchio e sino a 35 giorni dopo artroprotesi d'anca³. Le alternative alla eparina a basso peso molecolare sono rappresentate dal fondaparinux e dagli altri anticoagulanti orali dabigatran e rivaroxaban³.

L'efficacia di apixaban è stata valutata in 3 studi controllati, randomizzati, in doppio cieco, di "non inferiorità" verso enoxaparina, 2 nella chirurgia di sostituzione elettiva del ginocchio (ADVANCE-1 e ADVANCE-2)^{4,5}, il terzo nella chirurgia elet-

tiva dell'anca (ADVANCE-3)⁶. Nei 3 studi, apixaban è stato impiegato al dosaggio di 2,5 mg due volte al giorno per via orale, iniziato da 12 a 24 ore dopo l'intervento chirurgico e proseguito rispettivamente per 10-14 giorni e 34 giorni. L'enoxaparina è stata impiegata per via sottocutanea al dosaggio approvato negli Stati Uniti (30 mg due volte al giorno) nello studio ADVANCE-1 e secondo lo schema profilattico "europeo" di 40 mg una volta al giorno negli studi ADVANCE-2 e 3. La prima dose di enoxaparina è stata somministrata da 9 a 15 ore prima dell'intervento. La popolazione arruolata (63% donne, età media 64 anni, sovrappeso o leggermente obeso) non presentava particolari fattori di rischio: solo lo 0,5% aveva una storia di embolia polmonare (EP), il 2% di trombosi venosa profonda (TVP) e meno del 15% presentava una insufficienza renale anche lieve⁴⁻⁶.

Nei 3 studi, la misura di esito principale era rappresentata da un endpoint composito costituito dall'insieme di TVP sintomatica o asintomatica, EP non fatale e morte per qualsiasi causa. La diagnosi di TVP era confermata tramite una venografia, l'EP da una TAC, una angiografia o una scintigrafia polmonare. I pazienti sono stati seguiti per 2 mesi dopo la sospensione del trat-

tamento anticoagulante. La “non inferiorità” sarebbe stata dimostrata nel caso in cui il limite superiore dell’intervallo di confidenza al 95% per il rischio relativo fosse risultato inferiore a 1,25. Se soddisfatta la “non inferiorità” era previsto un test per determinare la superiorità. Su poco meno di 11.700 pazienti, quasi un terzo è stato escluso dall’analisi di efficacia in quanto non sottoposto a venografia di controllo o perché i dati della venografia non erano interpretabili^{4,6}. I risultati dei 3 studi sono sintetizzati nella *Tabella*.

Apixaban si è dimostrato statisticamente superiore all’enoxaparina nel ridurre l’end point composito sia nell’artroprotesi del ginocchio che dell’anca quando l’enoxaparina è stata impiegata al dosaggio raccomandato in Europa^{5,6}. E’ risultato invece meno efficace (la “non inferiorità” non è stata raggiunta) quando l’eparina è stata utilizzata al dosaggio più alto⁴. Nei tre studi, si sono registrati 4 casi di embolia polmonare fatale tutti in pazienti trattati con apixaban rispetto a nessun caso nel braccio eparina^{4,6}; i decessi per qualsiasi causa sono stati 12, di cui 8 con apixaban e 4 con enoxaparina^{4,6}. In termini di beneficio clinico netto, vale a dire eventi tromboembolici sintomatici, sanguinamenti gravi e mortalità,

non vi sono differenze significative tra l’enoxaparina e i nuovi anticoagulanti orali, né tra i singoli anticoagulanti orali (confronti indiretti): il rischio relativo è di 0,92 per apixaban, 0,88 per rivaroxaban e 0,93 per dabigatran⁷.

Fibrillazione atriale

Nel mese di novembre, l’EMA ha esteso le indicazioni dell’apixaban nella prevenzione dell’ictus e degli eventi tromboembolici nei pazienti con fibrillazione atriale sulla base dei risultati di due RCT, lo studio ARISTOTELE (verso warfarin su 18.200 pazienti)⁸ e lo studio AVERROES (verso aspirina a basse dosi su 5.600 pazienti)⁹.

Effetti indesiderati

Complessivamente, nei 3 studi registrati, non sono emerse differenze significative tra apixaban ed enoxaparina nella incidenza dei sanguinamenti totali. Nei due studi nei quali l’enoxaparina è stata impiegata al dosaggio registrato in Europa, l’incidenza di sanguinamenti gravi è risultata leggermente più alta con apixaban rispetto ad enoxaparina nella chirurgia di sostituzione dell’anca (0,8% vs 0,7%), ma leggermente più bassa nella chirurgia di sostituzione del ginocchio

(0,6% vs 0,9%). Gli eventi avversi di più frequente riscontro (incidenza 1-10%) sono stati nausea, edemi periferici, ecchimosi, anemia post-operatoria.

Non esiste un antidoto in caso di sovradosaggio o di sanguinamento grave. In presenza di complicanze emorragiche, l’RCP raccomanda di sospendere apixaban e se necessario ricorrere ad emostasi chirurgica o a trasfusione di sangue fresco². La somministrazione di carbone attivo fino a 3 ore dopo l’assunzione di apixaban può ridurre l’esposizione al farmaco. Se questi provvedimenti dovessero risultare inadeguati si può prendere in considerazione la somministrazione del fattore VIIa ricombinante².

Interazioni

Nei pazienti in trattamento con potenti inibitori sia del citocromo P450 (CYP3A4) che della glicoproteina P (P-gp) come gli antimicotici azolici (itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) e gli inibitori delle proteasi (es. ritonavir), apixaban non è raccomandato². Questi farmaci possono aumentare l’esposizione ad apixaban di 2 volte o più. L’associazione di apixaban con potenti induttori (es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobar-

Tabella. Risultati degli studi registrativi di apixaban vs enoxaparina

Efficacia	Chirurgia ginocchio				Chirurgia anca	
	ADVANCE-1 (Enoxaparina 30mg x 2)		ADVANCE-2 (Enoxaparina 40mg)		ADVANCE-3 (Enoxaparina 40mg)	
	Apixaban	Enoxaparina	Apixaban	Enoxaparina	Apixaban	Enoxaparina
End point composito (TVP, EP, mortalità totale)	9,0%	8,8%	15,1%	24,4%	1,4%	3,9%
Casi di TVP	7,8%	8,2%	14,6%	24,4%	1,1%	3,6%
Casi di EP (mortalità)	1,0%(0,1%)	0,4%(0%)	0,3%(0,1%)	0%(0%)	0,1%(<0,1%)	0,2%(0%)
Mortalità per ogni causa	0,2%	0,2%	0,1%	0%	0,1%	<0,1%
Sicurezza						
Sanguinamenti totali	5,3%	6,8%	6,9%	8,4%	11,7%	12,6%
Sanguinamenti minori	2,4%	2,5%	3,4%	3,6%	6,9%	7,5%
Sanguinamenti gravi	0,7%	1,4%	0,6%	0,9%	0,8%	0,7%

bital o iperico) può portare ad una riduzione del 50% della esposizione ad apixaban e secondo l'RCP la somministrazione concomitante va fatta con cautela².

Costi

Il costo giornaliero di apixaban (2,5 mg 2 volte al giorno) è di 3,30 euro. Un analogo trattamento con dabigatran (220 mg una volta al giorno) è di 3,99 euro, con rivaroxaban (10 mg una volta al giorno) è di 4,20 euro.

Apixaban è il terzo anticoagulante orale registrato in Italia dopo dabigatran e rivaroxaban. In 3 studi condotti in pazienti sottoposti ad interventi di artroprotesi di anca e di ginocchio, nella prevenzione di trombosi venosa profonda, embolia polmonare e mortalità totale ha dimostrato di essere superiore all'enoxaparina al dosaggio utilizzato in Europa (40 mg/die), ma meno efficace quando l'enoxaparina è stata impiegata al dosaggio più alto approvato negli USA (30 mg per 2/die). In termini di sicurezza, apixaban non ha aumentato l'incidenza di sanguinamenti gravi rispetto a enoxaparina anche se gli eventi di embolia polmonare fatale sono stati 4 tutti in pazienti trattati con apixaban e 8 delle 12 morti per qualsiasi causa sono avvenute con apixaban. Valutando complessivamente eventi tromboembolici sintomatici, sanguinamenti gravi e mortalità, apixaban, come gli altri anticoagulanti orali, non determina un beneficio clinico netto superiore all'enoxaparina.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Eliquis (apixaban). Procedure No. EMEA/H/C/II/2148. www.emea.europa.eu.
2. Eliquis. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Falk-Ytter Y et al. Prevention of TVE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl):e278S-325S.
4. Lassen MR et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *New Engl J Med* 2009; 361:594-604.
5. Lassen MR et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2010; 375:807-15.

6. Lassen MR et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *New Engl J Med* 2010; 363:2487-98.
7. Gómez-Outes A et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012; 344:e3675. doi:10.1136/bmj.e5675.
8. Granger CB et al. for ARISTOTELE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365:981-92.
9. Diener HC et al. for AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:225-31.

Bilastina

Robilas Ayrinal	Menarini Menarini	Indicazioni registrate: <i>Trattamento sintomatico della rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell'orticaria.</i>
20 compresse 20 mg	€ 10,50	Dosaggio: 20 mg (1 compressa) una volta al giorno.
Classe C		

Proprietà farmacologiche

La bilastina è un nuovo antistaminico orale di seconda generazione registrato con procedura di mutuo riconoscimento nel trattamento della rinocongiuntivite allergica e

dell'orticaria negli adulti e adolescenti (al di sopra dei 12 anni).

Gli studi *in vitro* e preclinici hanno indicato una spiccata selettività del farmaco per i recettori H₁ e scarsa o nulla affinità per altri recettori. La bilastina ha un buon assorbimento

orale; l'effetto inizia entro 30-60 minuti e si mantiene per 24 ore, consentendo un'unica somministrazione giornaliera. L'assunzione deve avvenire un'ora prima o due ore dopo un pasto: alimenti e succhi di frutta ne riducono la biodi-

sponibilità. Non metabolizzata a livello epatico, viene eliminata immodificata per via renale^{1,2}.

Efficacia clinica

Rinocongiuntivite allergica stagionale

Due studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, entrambi della durata di 2 settimane, hanno valutato l'efficacia della bilastina nella rinocongiuntivite allergica stagionale. Il primo, condotto su 721 pazienti (12-70 anni), ha confrontato bilastina 20 mg/die con desloratadina 5 mg/die e placebo³. La bilastina si è dimostrata superiore al placebo e simile alla desloratadina nel ridurre l'ostruzione nasale e i sintomi oculari. Nel secondo studio (n=683), bilastina 20 mg e cetirizina 10 mg in monosomministrazione giornaliera si sono equivalse nel miglioramento dei sintomi⁴.

In un terzo studio, 75 pazienti (18-75 anni) a distanza di 2 ore da un test di provocazione pollinica hanno assunto un'unica dose di bilastina, cetirizina, fexofenadina e placebo⁵. I trattamenti attivi sono risultati più efficaci del placebo nel migliorare i sintomi oculari dopo un'ora dalla somministrazione. Bilastina e cetirizina hanno mostrato una durata d'azione simile, superiore a quella della fexofenadina.

Rinocongiuntivite allergica perenne

Un RCT multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato bilastina 20

mg/die con cetirizina 10 mg/die e placebo in 650 pazienti⁶. L'analisi dei risultati a 4 settimane non ha evidenziato differenze fra trattamenti attivi e placebo nella riduzione dei sintomi. In una analisi a posteriori per centri di reclutamento, i due antistaminici sono risultati statisticamente superiori al placebo nei pazienti arruolati in Europa e Argentina, ma non in Sud Africa.

Orticaria

In uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, della durata di 4 settimane, realizzato su 525 pazienti (18-70 anni) con orticaria cronica da moderata a grave, la bilastina 20 mg/die si è dimostrata superiore al placebo e sovrapponibile alla levocetirizina 5 mg/die nel miglioramento dei sintomi⁷.

Effetti indesiderati

Negli studi clinici, gli effetti indesiderati più frequenti della bilastina sono stati mal di testa, sonnolenza, affaticamento, capogiri; la loro incidenza è risultata simile a quella degli altri antistaminici di confronto. Come gli altri antistaminici di seconda generazione, la bilastina

non interferisce con l'abilità di guida e la vigilanza dei pazienti e non ha mostrato di aumentare l'effetto depressivo dell'alcool sul SNC⁸. In uno studio specifico, non ha causato un prolungamento dell'intervallo QT o altre alterazioni elettrocardiografiche clinicamente rilevanti⁹.

Interazioni

La bilastina non induce né inibisce gli enzimi del citocromo P450 (CYP3A4), pertanto non interagisce con farmaci che dipendono da questa via metabolica. La somministrazione concomitante con inibitori della glicoproteina P (es. eritromicina, ciclosporina, ritonavir, diltiazem) può invece aumentarne la concentrazione plasmatica e rendere più probabile la comparsa di effetti indesiderati.

Costi

Il trattamento con bilastina (20 mg/die) ha un costo mensile di 15,7 euro, a totale carico del paziente. Un analogo trattamento con cetirizina (generico, 10 mg/die) ha un costo di 5,4 euro; con loratadina (generico, 10 mg/die) di 6,2 euro.

La bilastina è un nuovo antistaminico orale di seconda generazione. Nella rinocongiuntivite allergica stagionale non presenta vantaggi in termini di efficacia, rapidità, durata d'azione e tollerabilità nei confronti degli altri antistaminici non sedativi con cui è stata confrontata (cetirizina, desloratadina). Ha un costo molto più alto dei concorrenti ed è collocata in fascia C.

Bibliografia

- Jáuregui I et al. An overview of the novel H₁-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8:33-41.
- Garcia-Gea C. et al. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H₁ antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:675-85.
- Bachert C et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs. desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy* 2009; 64: 158-65.
- Kuna P et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1338-47.
- Horak F et al. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber.

Inflamm Res 2010; 59:391-8.

6. Sastre IN et al. on behalf of Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2011 Nov 13 [Epub ahead of print].

7. Zuberbier T et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs. levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy* 2010; 65:516-28.

8. Conen S et al. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2010 Sept 20 [Epub ahead of print].

9. Graff C. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig* 2012 May 1; 32(5):339-51. doi: 10.2165/11599270-000000000-00000.

Conestat alfa

<p>Ruconest <i>Pharming Group N.V</i></p> <p>Flaconcino contenente 2.100 unità di conestat alfa in polvere da ricostituire € 2.189</p> <p>Classe C. Vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti allergologo e internista. Monitoraggio intensivo.</p>	<p>Indicazioni registrate: <i>Trattamento degli attacchi acuti di angioedema ereditario (HAE) secondario a deficienza dell'inibitore dell'esterasi C1.</i></p> <p>Dosaggio: <i>adulti sino a 84 kg di peso, una iniezione endovenosa di 50 U/kg. Adulti di peso ≤ 84 kg, una iniezione endovenosa di 4.200 U (due fiale)</i></p>
--	--

Proprietà farmacologiche

Conestat alfa è un inibitore ricombinante della esterasi umana del componente 1 (C1) del complemento registrata tramite procedura centralizzata europea nel trattamento degli attacchi di angioedema ereditario¹.

La proteina plasmatica del complemento (C1/NH) è il principale regolatore del sistema di contatto e del sistema del complemento. I pazienti con angioedema ereditario presentano una deficienza eterozigote di C1/NH con formazione di mediatori infiammatori che clinicamente può manifestarsi sotto forma di attacchi acuti di angioedema. Conestat alfa è un analogo della C1/HN umana ottenuto dal latte di conigli esprimenti il gene che codifica per la C1/NH umana². La sua composizione è identica a quella dell'inibitore della C1-esterasi ottenuto da plasma umano (*Beriner*).

Non sono stati effettuati studi formali sulla farmacocinetica nell'uomo². In studi sull'animale, dopo somministrazione per via endovenosa, conestat alfa viene eliminato dalla circolazione a livello epatico per endocitosi mediata da recettori seguita da idrolisi/degradazione completa².

Efficacia clinica

L'efficacia di conestat alfa nel trattamento di un episodio di angioedema ereditario è stata valutata in due studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo, che hanno coinvolto 40 adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni e 34 adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni¹. I pazienti avevano sofferto in passato di un attacco di angioedema ereditario a varia localizzazione valutato soggettivamente di almeno 5 cm su una scala analogica visiva da 0 (assenza di sintomi) a 10 cm (sintomi molto rilevanti). I due studi sono stati analizzati in modo congiunto³. La misura di esito principale era rappresentata dal tempo intercorso tra la somministrazione del farmaco e il raggiungimento di un miglioramento dei sintomi clinicamente tangibile (corrispondente ad una riduzione minima di 2 cm sulla scala analogica visiva per almeno una localizzazione). Il tempo di risoluzione mediano è stato di 66 minuti dopo l'iniezione endovenosa di 100 U/kg di conestat alfa, di 122 minuti con 50 U/kg e di 495 minuti con placebo, una differenza statisticamente significativa a favore di conestat alfa con entrambe le dosi. La percentuale di pa-

zienti che ha avuto bisogno di una seconda dose è stata del 10% nei pazienti trattati con 100U/kg di conestat alfa e del 59% in quelli trattati con placebo.

Durante i due studi, non vi è stato nessun caso di edema laringeo (la localizzazione più pericolosa della malattia). Dopo la conclusione degli studi, i pazienti potevano utilizzare in aperto conestat alfa in caso di altri attacchi di angioedema: complessivamente sono stati 24 gli episodi acuti di edema laringeo trattati con conestat alfa¹. Il tempo mediano per un miglioramento clinicamente tangibile dei sintomi è stato di 95 minuti. In 3 casi la somministrazione di conestat alfa non ha funzionato¹.

19 pazienti sono stati trattati a più riprese per attacchi di angioedema ripetuti: non vi sono state differenze di latenza all'ottenimento del sollievo tra il primo episodio acuto e i successivi: 62 vs 65 minuti¹.

Effetti indesiderati

Il profilo degli effetti indesiderati di conestat alfa è stato valutato in 405 persone (59 delle quali rappresentate da volontari sani). A lamentare la comparsa di un evento avverso è stato il 46% dei soggetti trattati con conestat alfa

contro il 43% di quelli trattati con placebo¹. Il disturbo riportato con maggiore frequenza è stato il mal di testa.

Conestat alfa è un derivato del latte di conigli transgenici e contiene tracce di proteine del coniglio, potenzialmente ipersensibilizzanti. In seguito alla somministrazione del farmaco è stata segnalata una reazione allergica grave: all'anamnesi il paziente presentava una allergia nei confronti del pelo di coniglio¹.

Gravidanza

Studi condotti nel ratto non hanno rilevato possibili malformazioni fetali². Nello studio di embriotossicità sul coniglio è stato invece osservato un aumento dell'incidenza di alterazioni dei vasi cardiaci negli animali a cui era stato somministrato conestat alfa: 1,12% verso 0,03% nei controlli storici. L'RCP controindica l'uso di conestat alfa durante la gravidanza o l'allattamento, eccetto nel caso in cui il medico giudichi i benefici nettamente superiori ai possibili rischi².

Interazioni

Viene segnalata una interazione tra attivatore del plasminogeno tissutale (alteplase, reteplase e tecteplase) e l'inibitore dell'esterasi C1 che controindica la somministrazione concomitante².

Avvertenze

Prima dell'inizio del trattamento, i pazienti devono essere esaminati per la presenza di anticorpi IgE contro gli allergeni del coniglio con test specifici validati. Ovviamente questo preclude la possibilità di impiegare il farmaco in

condizioni di urgenza. Il test deve essere ripetuto una volta all'anno o dopo 10 trattamenti, in base a quale dei due casi si verifichi per primo².

Costo

Il trattamento di un attacco di angioedema ereditario in un paziente dal peso di 75 kg, ha un costo di 4.378 € con conestat alfa e di 2.773 € con l'inibitore della C1-esterasi di derivazione plasmatica *Beriner* che, contrariamente al primo a totale carico del paziente, è prescrivibile in regime di SSN.

Conestat alfa è un analogo ricombinante dell'inibitore dell'esterasi C1 umana ricavato dal latte di conigli transgenici. In assenza di un confronto diretto, non si sa se sia più efficace o meglio tollerato del concentrato di C1 inibitore di origine plasmatica rispetto al quale richiede precauzioni aggiuntive. La somministrazione di conestat alfa non può essere infatti effettuata senza prima aver verificato l'eventuale presenza di anticorpi IgE contro gli allergeni del coniglio e, diversamente dal derivato plasmatico umano, è a totale carico del paziente.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Ruconest (conestat alfa). Procedure No. EMEA/H/C/001223. www.emea.europa.eu.
2. Ruconest. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

3. Zuraw B et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:821-7.

Eribulina

<p>Halaven</p> <p>Flacone da 2 ml contenente 0,44 mg/ml di eribulina (come mesilato)</p> <p>Classe H. Monitoraggio intensivo</p>	<p>Eisai Europe</p> <p>€ 361,00 (prezzo ex-factory+ sconti negoziali)</p>	<p>Indicazioni registrate: In monoterapia per il trattamento di pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico in progressione dopo almeno due regimi chemioterapici per malattia avanzata. La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti.</p> <p>Dosaggio: 1,23 mg/m² (equivalenti a 1,4 mg di eribulina) per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti, i giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni</p>
---	--	--

Proprietà farmacologiche

L'eribulina è un nuovo chemioterapico registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento delle pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad almeno due linee chemioterapiche comprendenti un'antraciclina e un taxano¹.

Si tratta di un analogo sintetico dell'alicondrina B, un prodotto naturale isolato dalla spugna marina *Halicondria okadai* dotato di marcata attività antitumorale². L'eribulina inibisce la polimerizzazione dei microtubuli e sequestra la tubulina all'interno di aggregati non produttivi³ bloccando il ciclo cellulare in G2/M, alterando i fusi mitotici e determinando morte apoptotica delle cellule².

La farmacocinetica dell'eribulina è caratterizzata da una fase di distribuzione rapida, seguita da una fase di eliminazione prolungata con una emivita di 40 ore². Il farmaco non viene metabolizzato e dopo escrezione biliare viene eliminato immutato con le feci e solo in minima parte (9%) con le urine².

Nei pazienti con insufficienza epatica la dose va ridotta a 0,9 mg/m² se l'insufficienza è lieve (Child-Pugh A), a 0,62 mg/m² se moderata (Child-Pugh B)².

Efficacia clinica

In Italia, l'incidenza del tumore della mammella è di 139/100.000/anno e la mortalità di 32/100.000/anno⁴. L'incidenza è in aumento (soprattutto al Nord), ma la mortalità è in calo su tutto il territorio nazionale. Il carcinoma duttale invasivo o infiltrante rappresenta il tipo istologico più comune (70-80% dei casi), seguito dal carcinoma lobulare. I fattori prognostici più importanti e utili a scopo predittivo per il trattamento sono le dimensioni del tumore, lo stato dei linfonodi ascellari, il grading istologico, il tipo istologico, lo stato dei recettori ormonali, l'età della paziente (<35 anni: prognosi peggiore) e la sovraespressione di HER2 (presente nel 20-30% circa dei tumori mammari)⁴. La quasi totalità delle pazienti con diagnosi di tumore del seno può essere trattata chirurgicamente in modo radicale; solo il 7% dei carcinomi risultata metastatico all'esordio. Tuttavia, nell'arco dei 10 anni successivi, il 30% circa delle pazienti con linfonodi ascellari negativi alla diagnosi e il 70% di quelle con linfonodi ascellari positivi presentano una ripresa della malattia. Il trattamento della malattia metastatica è essenzialmente palliativo; a 5 anni, le pazienti ancora vive sono meno del 20%, a

10 anni il 2-3%. In presenza di recettori ormonali positivi e malattia poco aggressiva (es. solo metastasi ossee), il trattamento di prima linea è la terapia ormonale [in premenopausa: LHRH-analoghi (buserelin, goserelin, leuprorelina o triptorelina), tamoxifene; in postmenopausa: inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo, exemestane), fulvestrant]. Quando la malattia si manifesta in modo più aggressivo in pazienti giovani con metastasi viscerali multiple o con recettori ormonali negativi, la prima scelta può essere la chemioterapia a base di antracicline, taxani e alcaloidi della vinca⁴. Non esiste consenso sul trattamento di 3^a linea nelle pazienti in progressione dopo la polichemioterapia.

L'eribulina è stata registrata sulla base di uno studio in aperto di fase III (EMBRACE) che ha coinvolto 762 donne con cancro della mammella localmente recidivato o metastatizzato in progressione dopo almeno 2 (fino ad un massimo di 5) linee di chemioterapia, comprendenti un'antraciclina e un taxano (se non controindicati). Oltre all'antraciclina e al taxano, il 73% delle pazienti era stata trattata in precedenza con capecitabina⁵. Le pazienti, con performance status da 0 a 2, sono state randomizzate a ricevere (in rapporto 2:1) eribulina mesilato (1,4 mg/

m² somministrati per infusione endovenosa di 2-5 minuti i giorni 1 e 8 ogni 21 giorni) o un trattamento scelto dal medico. Il braccio di controllo è stato trattato con chemioterapia (26% vinorelbina, 18% gemcitabina, 18% capecitabina, 16% taxano, 9% antraciclina, 10% altra chemioterapia) e per il 3% da terapia ormonale. Il trattamento è proseguito sino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. La stratificazione è avvenuta per area geografica, precedente trattamento con capecitabina e stato del recettore EGFR. La misura di esito principale, rappresentata dalla sopravvivenza totale calcolata secondo il criterio "intention to treat" (tutte le pazienti randomizzate), è stata di 13,1 mesi nel gruppo eribulina e di 10,6 mesi nel gruppo di controllo, con una differenza statisticamente significativa di 2,5 mesi a favore della eribulina. Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da recidiva (end point secondario), la differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa a favore della eribulina secondo la valutazione degli sperimentatori (3,7 mesi vs 2,2), ma non quando valutata da un panel indipendente (3,6 mesi vs 2,2). Il tasso di risposta obiettiva (risposta completa più risposta parziale) secondo la revisione indipendente è stato maggiore con eribulina (12% vs 4,7%); la durata media della risposta di 4,2 mesi contro 6,7.

Effetti indesiderati

Gli schemi chemioterapici utilizzati a discrezione dello sperimentatore sono risultati molto eterogenei e in assenza di un unico termine di confronto è molto difficile fare valutazioni di sicurezza relativa.

Come per i taxani, l'effetto inibitorio della eribulina sui microtubuli, aumenta il rischio di eventi avversi ematologici e neurologici: neutropenia e neuropatia periferica sono stati gli eventi avversi più frequenti e gravi. Nelle pazienti trattate con eribulina, la neutropenia di grado 3-4 ha avuto una incidenza del 45% vs 21% delle pazienti trattate con la chemioterapia standard; nel 5% (vs 2%) la neutropenia è stata febbrile.

La neuropatia periferica si è manifestata nel 32% delle pazienti del gruppo eribulina vs 12% nel gruppo di controllo e nel 5% ha comportato l'interruzione del trattamento⁵.

Leucopenia e anemia hanno interessato rispettivamente il 23% e

19% delle pazienti del gruppo eribulina e l'11% e 23% del gruppo di controllo¹.

Altri effetti indesiderati molto comuni risultati più frequenti con eribulina rispetto al gruppo di controllo sono stati affaticamento/astenia (54% vs 40%), alopecia (45% vs 10%), nausea (35% vs 28%), artralgia e mialgia (22% vs 12%), diminuzione dell'appetito (19% vs 13%), cefalea (19% vs 12%)¹.

Avvertenze

Le pazienti possono manifestare nausea e vomito; l'RCP del farmaco raccomanda una profilassi antiemetica comprendente corticosteroidi¹.

Costo

Un ciclo di trattamento di 3 settimane con eribulina al dosaggio di 1,23 mg/m² nei giorni 1 e 8 ha un costo medio di circa 1.444 euro.

L'eribulina è un nuovo chemioterapico con meccanismo d'azione simile a quello dei taxani. In uno studio condotto in pazienti con tumore della mammella metastatico o localmente avanzato in progressione dopo due linee di chemioterapia comprendenti un'antraciclina, un taxano e capecitabina, si è dimostrata in grado di prolungare la sopravvivenza mediana di circa 2,5 mesi rispetto ai trattamenti standard. In queste pazienti pesantemente pre-trattate può rappresentare un'ultima opzione terapeutica, ma gli eventi avversi, in particolare la neutropenia e la neuropatia periferica, sono frequenti e possono peggiorare la qualità di vita.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Halaven (eribulin). Procedure N0. EMEA/H/C/002084. www.emea.europa.eu.
2. Haloven. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Jordan MA et al. The primary antimitotic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther* 2005; 4:1086.
4. Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO). Regione Emilia Romagna. Eribulina. Raccomandazioni evidence-based. Luglio 2012.
5. Cortes J et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377:914-23.

Eribulina nel tumore della mammella. Raccomandazione positiva ...ma debole

Per molti farmaci oncologici di recente commercializzazione il bilancio tra i benefici e i rischi risulta non chiarito in modo definitivo, per il limitato numero di prove di efficacia e sicurezza con cui vengono registrati. La Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali dell'Emilia Romagna ha perciò costituito, su indicazione della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro stabile, multidisciplinare di cui fanno parte oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici), con l'obiettivo di valutare l'efficacia e sicurezza di specifici farmaci. La CRF indica i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale. La metodologia di lavoro adottata dal gruppo di lavoro è illustrata nel riquadro finale. La CRF ha incaricato il GReFO di formulare raccomandazioni evidence-based sull'eribulina per l'indicazione registrata, al fine di individuarne gli usi appropriati. La raccomandazione è stata pubblicata a luglio 2012.¹⁻²

Quesito clinico:

Nei pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di eribulina dopo progressione ad almeno due linee chemioterapiche (comprendenti un'antraciclina, un taxano e capecitabina)?

Evidenze disponibili

1 solo studio registrativo (fase III):

RCT in aperto su 762 pazienti con neoplasia mammaria recidivata localmente o metastatica, precedentemente trattate anche con capecitadina (73%), in cui l'eribulina ha mostrato rispetto al braccio di confronto (scelta del medico), in terza linea di terapia, un aumento della sopravvivenza mediana di circa 2.5 mesi (13.1 mesi rispetto a 10.6, HR=0.81, 95%CI: 0.66-0.99). Le tossicità più comuni in entrambi i bracci sono state l'astenia (nel 54% in trattamento con eribulina e nel 40% del braccio di confronto) e la neutropenia (rispettivamente 52% vs 30%); la neutropenia febbrile è più frequente nelle pazienti trattate con eribulina (5% vs 2%). Le morti correlate al trattamento sono state dell'1% in entrambi i bracci.³

Qualità delle Evidenze

MODERATA

Per problemi di trasferibilità dei risultati e per la disponibilità di un unico studio clinico di fase III, la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata MODERATA (è probabile, cioè, che ulteriori studi possano modificare la stima degli effetti del trattamento).

Bilancio benefici/rischi

FAVOREVOLE/INCERTO

6 membri del panel hanno considerato il rapporto benefici/rischi favorevole e 5 incerto.

Raccomandazione

POSITIVA DEBOLE

6 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole", 3 membri di "negativa debole" e 2 di "positiva forte".

Raccomandazione**Positiva debole**

Nelle pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad almeno due linee chemioterapiche (comprendenti un'antraciclina, un taxano e capecitabina) e con Performance Satus 0-1, l'eribulina può essere utilizzata.

Tasso di
utilizzo atteso



Intorno al 50% delle pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico con un buon Performance Status (PS 0-1), dopo fallimento di almeno 2 linee chemioterapiche comprendenti antraciclina, taxano e capecitabina.

Metodologia gruppo GReFO

Il Panel formula le raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni vengono suddivise per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni si utilizza il metodo GRADE (4-5), un metodo di grading, sistematico e trasparente, che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze, poi il rapporto benefici/rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione. Per una descrizione analitica della metodologia GRADE si vedano gli articoli pubblicati sul sito del GRADE working group. Infine, al Panel GReFO viene chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso sia come strumento per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti da trattare. L'impegno assunto dal Panel è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Gli step per le raccomandazioni

	Definizione del quesito clinico e analisi del contesto	
1. Qualità delle evidenze	Definizione degli outcome rilevanti per la valutazione della qualità delle evidenze	
	Revisione sistematica della letteratura e sintesi delle evidenze (tabelle grade)	
	Valutazione della qualità metodologica classificata in: ALTA, MODERATA, BASSA e MOLTO BASSA. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.	
2. bilancio benefici/rischi	Favorevole/ incerto/ sfavorevole Definito principalmente sulla base delle evidenze disponibili e della loro qualità metodologica ma anche sulla base di eventuali problemi di trasferibilità e fattibilità. Espresso con votazione del panel.	
3. forza della raccomandazione e indicatori di monitoraggio	Raccomandazioni (espresse con votazione del panel)	Tasso di utilizzo atteso
	<i>positiva forte</i>	> 60-70%
	<i>positiva debole</i>	30-60%
	<i>negativa debole</i>	5-30%
	<i>negativa forte</i>	< 5%

Un elemento innovativo del metodo GRADE è il fatto che vengono considerati nella valutazione della qualità metodologica, oltre ai consolidati "risk of bias", due dimensioni altrettanto importanti: la coerenza fra gli studi disponibili e la trasferibilità ai pazienti reali. Infine è da ricordare che il GRADE è un sistema flessibile che non vincola la forza della raccomandazione alla specifica qualità delle evidenze o ad uno specifico rischio, si può giungere a raccomandazioni positive forti in presenza di qualità delle evidenze anche basse se giustificate da un bilancio benefici/rischi favorevole e/o dall'assenza di valide alternative terapeutiche.

Bibliografia

1. EMA. Eribulina (Halaven®). Public assessment report 2011. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human_med_001427.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. Gruppo Regionale Farmaci Oncologi (GReFO). Raccomandazioni evidence-based. Eribulina nel tumore della mammella localmente avanzato o metastatico. (III linea di terapia o successive). Luglio 2012. Disponibile on line: (http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/163_eribulina_raccomandazioni.pdf/view)

na_raccomandazioni.pdf/view)

3. Cortes J et Al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377:914-23
4. <http://www.gradeworkinggroup.org/>
5. De Palma et Al. Developing Clinical Recommendations for Breast, Colorectal, and Lung Cancer Adjuvant Treatments Using the GRADE System: A Study From the Programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna Oncology Research Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1033-1039.

Terapia antitrombotica nelle Sindromi Coronariche Acute (SCA)

Premessa

Le Sindromi Coronariche Acute (SCA) sono determinate nella maggior parte dei casi dalla rottura o fissurazione di una placca aterosclerotica e dalla conseguente trombosi endoluminale (persistente o transitoria). Esse rappresentano le manifestazioni cliniche più drammatiche dell'aterosclerosi per il rischio elevato di eventi cardiaci maggiori e di morte precoce.

L'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) è una patologia la cui efficacia di trattamento è tempo-dipendente perché solo una rapida ri-perfusione migliora la prognosi e riduce il danno infartuale. Nello STEMI, il concetto "tempo è muscolo" è provato oltre ogni dubbio, così come è stata provata l'efficacia tempo-dipendente delle strategie ri-perfusivie: questi concetti implicano una forte valenza terapeutica anche per la fase preospedaliera. La diagnosi di STEMI al momento del primo contatto medico e il trasporto tempestivo al centro dove potrà essere eseguita una pronta ri-perfusione rappresentano i cardini terapeutici sui quali è stata costruita la rete cardiologica regionale (documento PRIMA RER 2003).

Analogamente, anche le SCA con ST non persistentemente elevato (SCA-NSTE) ad alto rischio, pur essendo meno tempo dipendenti rispetto allo STEMI, vanno trattate in modo molto aggressivo con trasferimento dai centri Spoke ai centri Hub per l'esecuzione di coronarografia e possibile ri-vascularizzazione entro 24-72 ore dal ricovero. Nei pazienti con SCA-NSTE ad altissimo rischio la ri-vascularizzazione deve essere effettuata in tempi molto rapidi, simili a quelli dello STEMI.

Per anticipare la ri-perfusione, antagonizzare l'attivazione trombotica spontanea e facilitare la ri-vascularizzazione sono disponibili diversi farmaci antitrombotici, con evidenze in parte contrastanti.

Scopo di questo documento è valutare le indicazioni correnti ai trattamenti antitrombotici nelle diverse manifestazioni cliniche delle SCA nella fase preospedaliera ed ospedaliera per definire raccomandazioni condivise da implementare in tutta la Regione.

* Dr. Nicola Binetti - *UO di Pronto Soccorso ed Emergenza Territoriale, Area nord, AUSL Bologna*

Dr. Gianni Casella - *UO di Cardiologia, Ospedale Maggiore, AUSL Bologna*

Dr.ssa Rossana De Palma - *Area Governo Clinico, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale*

Dr. Giuseppe Di Pasquale - *UO di Cardiologia, Ospedale Maggiore, AUSL Bologna*

Dr.ssa Paola Fiacchi - *UO di Farmacia, AO Bologna*

Dr. Marcello Galvani - *UO di Cardiologia, AUSL Forlì*

Dr. Davide Imberti - *UO di Medicina, AUSL Piacenza*

Dr.ssa Anna Maria Marata - *Area Valutazione del farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale*

Dr. Alessandro Navazio - *UO di Cardiologia, Ospedale Guastalla, AUSL Reggio Emilia*

Dr. Stefano Savonitto - *UO di Cardiologia, IRCCS Arcispedale S.Maria Nuova, Reggio Emilia*

Dr. Marco Valgimigli - *UO di Cardiologia, AO Ferrara e della Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica dell'Emilia Romagna*

Infarto ST elevato (STEMI)

Contesto preospedaliero

Terapia farmacologica dello STEMI al primo contatto medico

La presa in carico del paziente con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) da parte del Servizio di emergenza territoriale 118 costituisce un'importante opportunità mirata a ricanalizzare l'arteria infartuale o migliorare la circolazione coronarica in vista della successiva angioplastica primaria. Sia dal punto di vista farmacologico¹ che in base alle evidenze sperimentali, le terapie fibrinolitiche e antitrombotiche hanno maggiore efficacia nelle primissime ore dall'inizio dei sintomi ischemici². Trascorse 2-4 ore, il rapporto rischio/beneficio di queste terapie tende a divenire sfavorevole. Di qui l'esigenza primaria di operare affinché:

- si riducano al minimo i tempi diagnostici attraverso una sensibilizzazione dei Medici di Medicina Generale e della Continuità Assistenziale (oltre che direttamente dei cittadini),
- si possa offrire, nell'intero territorio regionale, un trasporto rapido verso una struttura cardiologica dotata di emodinamica.

Al momento attuale, le uniche evidenze disponibili per la terapia dello STEMI in ambulanza riguardano:

- l'efficacia inequivocabilmente superiore della fibrinolisi pre-ospedaliera precoce rispetto a quella eseguita in ospedale³,
- l'efficacia della fibrinolisi extraospedaliera eseguita nelle prime due ore dall'inizio dei sintomi rispetto all'angioplastica primaria, pur nel contesto di una rete per il trattamento dello STEMI⁴.

Nel caso sia stata somministrata la trombolisi il successivo ricorso all'angioplastica richiede un ulteriore snodo decisionale non esente da complicanze trombotiche ed emorragiche⁵. La somministrazione di qualunque altro farmaco o cocktail farmacologico è per lo più basata su dati di farmacologia clinica, sul buon senso clinico o sul consenso di esperti.

Nel caso specifico del progetto PRIMA RER 2003 - "Ridefinizione dei percorsi di tempestivo accesso ai servizi, diagnosi e cura per i pazienti con infarto miocardico acuto"- che ha definito le linee di indirizzo per l'implementazione della Rete per l'IMA/STEMI in regione Emilia-Romagna, non può essere trascurata la specifica esperienza maturata a partire dalla sua istituzione, con dati raccolti prospetticamente e pubblicati⁶.

M.A.N.O (*morfina, aspirina, nitrato, ossigeno*)

Al momento del primo contatto medico il trattamento dei pazienti con dolore toracico sospetto per STEMI prevede la sedazione del dolore, la somministrazione di aspirina, nitrato sublinguale e ossigeno secondo l'acronimo M.A.N.O (morfina, aspirina, nitrato, ossigeno).

Le più recenti Linee Guida Europee suggeriscono un utilizzo individualizzato di queste terapie, salvo l'aspirina (Raccomandazione di grado IC, Linee guida STEMI ESC 2012⁷).

Oltre al protocollo M.A.N.O. è raccomandata la terapia di supporto nel caso di sintomi aggiuntivi (dispnea, ipotensione, bradicardia, ecc.). Questi trattamenti devono essere disponibili in ambulanza.

Commento critico del gruppo di lavoro

La **sedazione del dolore** è di fondamentale importanza in quanto, oltre alle ovvie implicazioni umane, questo sintomo è associato a un'intensa attivazione simpatica che provoca vasocostrizione, tachicardia, ipertensione, fenomeni negativi nei pazienti con dolore di natura coronarica. I farmaci più comunemente utilizzati sono gli analgesici oppioidi: solitamente 4-8 mg di morfina per via endovenosa con boli aggiuntivi di 2 mg ad intervalli di 5-15 min. fino a quando il dolore è alleviato; da evitare la somministrazione per via intramuscolare in quanto tale via potrebbe non consentire un assorbimento adeguato del farmaco in presenza di alterazioni emodinamiche.

L'**aspirina** dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti con STEMI quanto prima. E' dimostrato che l'uso di tale farmaco riduce del 20% gli eventi coronarici maggiori e presenta poche controindicazioni (ipersensibilità vera, sanguinamento gastro-intestinale in atto, gravi diatesi emo-coagulative note o malattia epatica grave). Raramente l'aspirina può provocare broncospasmo nei pazienti asmatici. L'aspirina deve essere somministrata alla dose di 150-300 mg in una forma masticabile (priva di rivestimento gastro-protettivo) perché quest'ultimo potrebbe rallentare l'assorbimento del farmaco e di conseguenza la sua azione. Se l'assunzione orale non è possibile o se non è disponibile l'aspirina masticabile, il farmaco può essere somministrato per via endovenosa (250-500 mg di acetilsalicilato di lisina). Non sono ad oggi disponibili dati di confronto tra le due diverse modalità di somministrazione.

Una dose orale di aspirina più bassa (75-160 mg) sarà poi utilizzata dal giorno successivo sine die.

Nitroglicerina e isosorbide-dinitrato sono i farmaci antianginosi più efficaci nella fase acuta e possono essere somministrati per via sublinguale (compressa o spray) nei pazienti con dolore toracico in atto di probabile natura coronarica. Sono controindicati nei pazienti con ipotensione o che hanno assunto da poco inibitori della fosfodiesterasi-5.

Non deve essere somministrato indiscriminatamente, ma solo nei soggetti con dolore toracico persistente al momento della prima osservazione, segni d'insufficienza cardiaca o ipertensione arteriosa.

L'ossigenazione (2-4 l/min con maschera facciale o cannule nasali) è utile nei pazienti con dispnea, ipossici o con iniziale scompenso. Controversa è la sua utilità nei pazienti stabili e con normale saturazione di O₂ in aria ambiente.

Raccomandazione 1

Nei pazienti con dolore toracico sospetto, al momento del primo contatto medico, in assenza di controindicazioni, deve essere somministrata aspirina in una formulazione ad assorbimento rapido (masticabile, alla dose orale di 150-300 mg o per via endovenosa alla dose di 250-500 mg).

Deve inoltre essere valutata la opportunità clinica di somministrare un sedativo del dolore (solitamente un analgesico oppioide), un nitroderivato per via sublinguale e ossigeno.

Terapia fibrinolitica

La fibrinolisi, eseguita nelle fasi precoci dell'insorgenza dei sintomi prima del ricovero ospedaliero, si è dimostrata superiore rispetto a quella eseguita in ospedale³ e anche rispetto all'angioplastica primaria pur nel contesto di una rete per il trattamento dello STEMI⁴.

Le Linee guida ESC 2012 sullo STEMI⁷ raccomandano la terapia fibrinolitica:

- in pazienti soccorsi preferenzialmente entro 2 ore dall'inizio dei sintomi,
- senza controindicazioni al trattamento,
- con "time-to-balloon" stimato >90 min.

(Grading I A, per la fibrinolisi nel caso l'angioplastica coronarica primaria (PPCI) non sia disponibile in <120 minuti; Grading IIa A se PPCI non eseguibile prima di 90 minuti)

Commento critico del gruppo di lavoro

Nella Regione Emilia-Romagna è stata scelta l'angioplastica primaria come strategia di riperfusione nello STEMI in quanto nella maggior parte del territorio regionale la PPCI è eseguibile entro i tempi consigliati dalle Linee Guida. Tuttavia nelle aree più remote o disagiate, quando i tempi di trasporto al centro Hub per l'angioplastica primaria siano prevedibilmente superiori a 90 minuti, è auspicabile l'esecuzione della fibrinolisi in ambulanza o nel PS dell'ospedale periferico se la sintomatologia è comparsa da non più di 2 ore in soggetti di età < 75 anni e con valori pressori ben controllati. In ogni caso, senza attendere il risultato della terapia fibrinolitica⁸, il paziente deve essere trasportato presso un centro Hub per eseguire, in caso di mancata riperfusione, la coronarografia. I pazienti trattati con fibrinolisi dovranno ricevere un bolo di eparina non frazionata (60 U/kg max. 4.000 U, seguite da infusione di 12 U/kg max. 1.000 U/ora per 24-48 ore), aspirina e clopidogrel (carico di 300 mg seguito da 75 mg al giorno).

Ogni singola realtà dovrà decidere se e quando dotare le proprie ambulanze di un trattamento fibrinolitico; la scelta del farmaco potrà avvenire anche considerando il tipo di fibrinolitico disponibile per indicazioni non-infartuali nei singoli prontuari terapeutici locali.

Raccomandazione 2

Nella fase di trasporto in ambulanza o nei centri spoke si deve valutare l'opportunità di eseguire un trattamento fibrinolitico ogni volta siano passate non più di 2 ore dall'inizio dei sintomi, ma si prevede che passeranno più di 90 minuti prima dell'arrivo in un centro in grado di eseguire la PPCI.

Terapia anticoagulante per via endovenosa

(eparine non frazionate, eparine a basso peso molecolare, fondaparinux, bivaluridina)

Esistono prove che l'eparina non aumenta la pervietà coronarica precoce in corso di SCA, nemmeno se utilizzata a dosi molto elevate⁹, né altri anticoagulanti hanno fornito risultati migliori^{10,11}.

In realtà in tutte le cardiologie, è invalsa la prassi di somministrare tale farmaco durante la fibrinolisi e in corso di PPCI allo scopo di prevenire la riuclusione coronarica nel primo caso o per prevenire fenomeni di trombosi nel secondo caso.

Commento critico del gruppo di lavoro

Secondo l'esperienza dei membri del gruppo di lavoro l'eparina è fondamentale per prevenire la riuclusione coronarica dopo fibrinolisi e per evitare la trombosi dei materiali utilizzati in corso di PPCI. Tale modalità è raccomandata dalle LG pur in assenza di evidenze specifiche.

Poiché per gli altri anticoagulanti di comune uso ospedaliero (enoxaparina, fondaparinux e bivaluridina) non esistono prove di efficacia in fase preospedaliera, il gruppo di lavoro concorda sull'utilizzo dell'eparina non frazionata (UFH), farmaco il cui uso è il più consolidato. La dose raccomandata è di 60U/kg, la dose massima di 4.000U.

Raccomandazione 3

Nella fase di trasporto in ambulanza o nei centri spoke, pur in assenza di evidenze formali, il gruppo di lavoro raccomanda di somministrare eparina non frazionata (60 U/kg, massimo 4.000 U) per via endovenosa in bolo sia ai pazienti che hanno effettuato la fibrinolisi sia ai candidati a PPCI.

Terapia antiplastrinica orale (clopidogrel, prasugrel e ticagrelor)

Non esistono studi randomizzati controllati (RCT) che abbiano valutato gli effetti del trattamento preospedaliero con antiplastrinici orali nello STEMI. Le evidenze a favore di un utilizzo di questi farmaci in ambulanza sono ricavate da sottoanalisi non pianificate di RCT, registri^{12,13} o parere di esperti.

Commento critico del gruppo di lavoro

In assenza di RCT eseguiti nella fase preospedaliera dello STEMI la scelta della strategia più opportuna sul singolo paziente candidato all'angioplastica primaria deve derivare dal bilancio fra i potenziali benefici e rischi legati alla somministrazione. I farmaci antiplastrinici orali presentano effetti irreversibili o di lunga durata, una farmacocinetica a volte imprevedibile e in alcuni casi non favorevole per cui la scelta della strategia terapeutica in una situazione in cui la diagnosi può essere incerta e le informazioni ancora insufficienti, può risultare problematica.

Raccomandazione 4

Il gruppo di lavoro non ritiene vi sia un'evidenza di beneficio del trattamento up-stream con antiplastrinici orali tale da raccomandarne l'utilizzo nel contesto preospedaliero.

Terapia antiplastrinica endovenosa (*bloccanti del recettore piastrinico GPIIb/IIIa*)

A differenza degli altri antiplastrinici orali, la somministrazione in un bolo endovenoso di bloccanti del recettore piastrinico GPIIb/IIIa è in grado di produrre immediatamente un alto grado di inibizione piastrinica^{14,15}.

Tuttavia una revisione sistematica pubblicata nel 2004 su 6 RCT di piccole dimensioni che hanno confrontato l'uso dei bloccanti del recettore piastrinico GPIIb/IIIa (abciximab -3 studi- o tirofiban -3 studi) prima dell'arrivo in ospedale rispetto all'uso in sala di emodinamica, pur mostrando vantaggi nella perfusione del vaso occluso non ha mostrato una sicura riduzione degli esiti clinicamente rilevanti (mortalità, reinfarto ecc.) al tempo di follow-up (da 30 gg ad 1 anno). La metanalisi concludeva auspicando RCT di maggiori dimensioni¹⁶.

Nel 2009 è stato pubblicato lo studio FINESSE, un RCT in doppio cieco su 2.452 pazienti con STEMI giunti in ospedale entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi che prevedeva di sottoporre i pazienti a PCI entro 1-4 ore; all'arrivo in ospedale venivano randomizzati con rapporto 1:1:1 ad abciximab vs abciximab + reteplase vs placebo (in questo gruppo abciximab veniva somministrato in emodinamica). Nessuna differenza è stata dimostrata fra i tre gruppi a 90 giorni né dal punto di vista angiografico¹⁷ né da quello clinico¹⁸ ed è emerso un minor numero (statisticamente significativo) di eventi emorragici nel gruppo a cui è stato somministrato abciximab in emodinamica. Un'analisi post hoc dello studio evidenzia una riduzione della mortalità ad 1 anno in sottogruppi ad alto rischio¹⁹.

Esistono infine evidenze di efficacia sull'uso pre ospedaliero di tirofiban nello studio On-TIME 2^{20,21}.

Commento critico del gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro, dopo un'analisi complessiva degli RCT disponibili e pur considerando i risultati positivi dello studio osservazionale su pazienti con STEMI nel network bolognese in cui si confrontava la somministrazione pre-ospedaliera di abciximab rispetto a quella peri-procedurale⁶, ritiene che i risultati attualmente disponibili, pur incoraggianti, non sono conclusivi e sconsiglia l'utilizzo routinario pre-ospedaliero degli inibitori.

Le attuali Linee Guida⁷ ritengono che gli inibitori del recettore piastrinico GPIIb/IIIa possano essere utilizzati in pazienti con STEMI ad alto rischio che debbano essere trasferiti per PPCI (Grading IIb B). Tuttavia, analisi post-hoc di trial specifici ne limitano l'efficacia alle prime ore dall'inizio dei sintomi^{19,21}.

Raccomandazione 5

Il gruppo di lavoro non ritiene vi sia un'evidenza di beneficio del trattamento up-stream con inibitori del recettore piastrinico GPIIb/IIIa tale da raccomandarne l'utilizzo nel contesto pre-ospedaliero.

Infarto ST elevato (STEMI)

Contesto ospedaliero

Terapia anticoagulante per via endovenosa

(eparine non frazionate, eparine a basso peso molecolare, fondaparinux, bivalirudina)

Nei pazienti trattati con PPCI, viene abitualmente utilizzato un anticoagulante per impedire la trombosi intra-procedurale e la riuclusione del vaso. Le opzioni terapeutiche disponibili sono rappresentate dall'eparina non frazionata (UFH), dall'enoaparina, dalla bivalirudina e dal fondaparinux.

L'**eparina non frazionata** rappresenta l'anticoagulante standard in fase procedurale pur in assenza di studi randomizzati; ciò è dovuto al forte convincimento che la PCI richiede un trattamento anticoagulante peri-procedurale.

Nello studio OASIS 6 (12.092 paz.) l'efficacia di **fondaparinux** è stata confrontata con eparina non frazionata in pazienti con STEMI. Nel sottogruppo trattato con PPCI (3.768 paz.), a parità di efficacia sull'esito primario, si è osservata una maggior frequenza (statisticamente significativa) di complicanze legate all'intervento¹¹.

Enoaparina è stata studiata in un limitato numero di pazienti con STEMI trattati con PPCI dove ha dimostrato una riduzione non significativa degli eventi ischemici/emorragici a 30 giorni rispetto all'eparina non frazionata¹⁰.

Bivalirudina è stata studiata in un RCT di non inferiorità (HORIZONS MI) che ne ha valutato l'efficacia e la sicurezza rispetto ad UFH associata ad un inibitore della GP IIb/IIIa in 3.602 pazienti con STEMI sottoposti a PPCI²². A 30 giorni, bivalirudina è risultata superiore a UFH + inibitore della GP IIb/IIIa relativamente all'esito primario (eventi cardiovascolari maggiori + sanguinamenti maggiori). L'effetto è imputabile alla riduzione dei sanguinamenti maggiori che è risultata significativamente inferiore con bivalirudina (4,9% vs 8,3%; RR 0,60, 95% CI 0,46-0,77), mentre la frequenza di eventi cardiovascolari maggiori non è risultata significativamente diversa nei 2 gruppi. Poiché la percentuale di pazienti sottoposti a PPCI con accesso radiale è estremamente limitata, non è semplice definire la trasferibilità del dato in ambito regionale in cui l'utilizzo dell'accesso radiale è prevalente. In un precedente studio, infatti, la minor frequenza di sanguinamenti a favore della bivalirudina era da attribuire a complicanze emorragiche legate all'accesso femorale²³.

Nel sottogruppo di 3.124 pazienti in cui è stato impiantato uno stent, la frequenza di trombosi di stent è stata significativamente maggiore con bivalirudina rispetto al controllo entro le prime 24 ore (1,3% vs 0,3%), ma non a 30 giorni (2,5% con bivalirudina vs 1,9% con UFH + inibitore della GP IIb/IIIa). Infine, occorre notare come la somministrazione di bivalirudina in monoterapia rispetto alla combinazione eparina non frazionata ed inibitori delle GP IIb/IIIa abbia condotto ad una riduzione significativa della mortalità globale e cardiovascolare a 30 giorni. Tale beneficio è apparso non solo mantenuto, ma addirittura ampliato nel corso del follow-up clinico a 3 anni.

Terapia antiplastrinica per via endovenosa

(bloccanti del recettore piastrinico GPIIb/IIIa)

Numerosi studi, raccolti in una revisione sistematica, hanno valutato l'utilizzo degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa associato ad UFH vs la sola UFH nei soggetti con STEMI trattati con PCI primaria dimostrando effetti molto favorevoli²⁴; la maggior parte di questi studi è stata effettuata prima dell'utilizzo routinario della duplice antiaggregazione. In studi più recenti l'efficacia degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa associati a UFH vs bivalirudina è risultata meno evidente, in pazienti in doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel 300-600 mg)²³.

In base a queste considerazioni, le Linee Guida ESC sullo STEMI attribuiscono all'utilizzo degli inibitori

del recettore piastrinico GPIIb/IIIa una Classe di Raccomandazione IIb, livello di evidenza B per l'utilizzo routinario di questi farmaci. L'utilizzo in "bail-out" dell'inibitore del recettore piastrinico GP IIb/IIIa nei soggetti con evidenza di voluminosa trombosi endocoronarica, basso flusso o no-reflow ha invece ricevuto una raccomandazione di classe IIA, livello di evidenza C.

Commento critico del gruppo di lavoro

Secondo l'esperienza dei membri del Gruppo di Lavoro, avallata dalle raccomandazioni della LG ESC e EACTS^{7,25} fra gli anticoagulanti da utilizzare all'arrivo in emodinamica, UFH e bivaluridina sono i farmaci di scelta; nei pazienti sottoposti a PPCI le evidenze disponibili per enoxaparina sono infatti limitate e quelle per fondaparinux depongono per una maggior frequenza di complicanze.

Per UFH la dose raccomandata da somministrare per via ev in bolo è di 70-100 U/kg se non è programmato l'impiego di un anti GP IIb/IIIa e di 50-60 U/kg, se associata ad un anti GP IIb/IIIa. La procedura dovrebbe essere effettuata controllando il tempo di coagulazione attivato (ACT) per aggiustarne la dose (ACT target: 250-300 sec se non viene usato un anti GP IIb/IIIa, 200-250 sec se viene usato un anti GP IIb/IIIa).

Per quanto riguarda la bivaluridina i risultati dello studio HORIZONS-AMI non mostrano alcun vantaggio in termini di efficacia secondo l'esito composito MACE rispetto al confronto (anti GP IIb/IIIa + UFH); le differenze riguardano una minor frequenza di eventi emorragici.

Per bivaluridina la dose raccomandata è rappresentata da un bolo ev di 0.75 mg/kg seguito dall'infusione di 1.75 mg/kg durante la PPCI. Si rammenta che l'uso di tale farmaco è da evitare in caso di insufficienza renale nota grave o VFG stimata <30 ml/min.

Per quanto riguarda gli anti GP IIb/IIIa (in associazione a UFH) il loro ruolo in terapia non è ad oggi definito, in considerazione dei risultati degli studi disponibili.

Per gli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa le dosi raccomandate sono:

- **Abciximab:** 0,25 mg/kg in bolo ev seguito da 0.125 mcg/kg/min ev per 12 h.
- **Eptifibatide:** doppio bolo ev di 180 mcg/kg a distanza di 10 minuti seguito dall'infusione di 2.0 mcg/kg/min per 18 ore (la dose di mantenimento andrà dimezzata se la VFG stimata è <50 ml/min; il farmaco è controindicato per VFG stimata <30 ml/min).²⁶
- **Tirofiban:** 25 mcg/kg in bolo ev in 3 minuti seguito da 0.15 mcg/kg/min ev per 18 h (il bolo e la dose di mantenimento andranno dimezzati nel caso di VFG stimata <30 ml/min).²⁷

Raccomandazione 6

Nei pazienti candidati alla PCI primaria, il gruppo di lavoro raccomanda, all'arrivo in emodinamica, di somministrare:

- bivaluridina da sola oppure
- eparina non frazionata con o senza anti GPIIb/IIIa.

La scelta fra i due trattamenti dovrà tenere conto del rischio ischemico e del rischio emorragico del singolo paziente e a parità di efficacia clinica del miglior rapporto costo beneficio.

La scelta dell'associazione di eparina non frazionata con o senza un anti GPIIb/IIIa andrebbe privilegiata nel caso di importante carico trombotico (grado di trombo >3) nell'arteria infartuale e in caso di nota insufficienza renale grave.

Nel caso si utilizzi la sola bivaluridina durante la procedura di angioplastica/stenting, l'impiego concomitante di prasugrel o ticagrelor potrebbe garantire una pronta e adeguata protezione antiplastrinica e ridurre il rischio di trombosi precoce di stent nei pazienti a basso rischio emorragico; non esistono però studi a conferma di tale ipotesi.

Terapia antiplastrinica orale (clopidogrel, prasugrel e ticagrelor)

Pur in assenza di evidenze specifiche, la duplice antiaggregazione con aspirina e un bloccante del recettore piastrinico dell'ADP (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) è considerata un cardine terapeutico per i soggetti con STEMI trattati o meno con PPCI.

Clopidogrel è un pro-farmaco, soggetto ad una duplice metabolizzazione prima di raggiungere la forma attiva. Non vi sono RCT di confronto fra clopidogrel e placebo nei pazienti con STEMI sottoposti a PCI primaria in quanto la duplice antiaggregazione è attualmente ritenuta necessaria in caso di impianto di stent e tale farmaco ha rappresentato per molti anni l'unico antiplastrinico disponibile per la doppia antiaggregazione con aspirina nei pazienti con STEMI sottoposti a PPCI. Nell'ambito dello studio CURRENT-OASIS-7²⁸, l'analisi del sottogruppo di pazienti sottoposti a PCI, ha mostrato che una dose carico di 600 mg di clopidogrel seguita dalla somministrazione di 150 mg al giorno per una settimana seguita dalla dose di mantenimento di 75 mg/die è risultata superiore (HR 0,86; IC 95% 0,74–0,99) rispetto alla dose standard (300 mg di carico e 75 mg al giorno di mantenimento) nel ridurre l'esito primario (morte CV+infarto+stroke). Nei pazienti sottoposti a PCI nel corso di STEMI tale esito non è risultato statisticamente significativo (HR 0,83; IC 95% 0,66–1,05).

Prasugrel è un pro-farmaco, inibitore del recettore per l'ADP con una farmacocinetica più favorevole del clopidogrel che consente un'inibizione piastrinica più rapida e potente. Nello studio TRITON TIMI-38^{29,30} il farmaco è stato confrontato con clopidogrel in 13.608 pazienti con SCA di cui 3.534 con STEMI sottoposti a PCI primaria o elettiva (il 26% dei pazienti arruolati). La durata mediana del trattamento nel gruppo STEMI è stata di 14,5 mesi. Solo il 27% dei pazienti ha assunto il farmaco prima della coronarografia nel rispetto dei criteri di reclutamento. Globalmente, ad un follow up di 15 mesi si è osservata una significativa riduzione dell'esito primario combinato (morte CV+infarto+stroke) dovuto esclusivamente alla riduzione degli infarti non fatali. Inoltre, secondo un'analisi post hoc per sottogruppi, il rischio emorragico si è rivelato particolarmente elevato nei pazienti con pregresso TIA o ictus, mentre nei pazienti con età > 75 anni o con peso <60 kg non si è osservata alcuna differenza nell'esito combinato ischemico ed emorragico²⁹. Nel sottogruppo di pazienti con STEMI sottoposti a PCI ed all'impianto di almeno uno stent l'esito primario si è ridotto rispetto a clopidogrel (HR 0,81; IC 95% 0,72–0,90), così come l'incidenza di trombosi di stent. La durata mediana del trattamento nel gruppo STEMI è stata di 15,2 mesi con un range interquartili da 14,6 a 15,5 mesi. I principali criteri di esclusione dello studio erano: aver assunto una tienopiridina nei 5 giorni precedenti la randomizzazione, un aumentato rischio di emorragia e di anemia, l'anamnesi di pregressa patologia intracranica.

Ticagrelor è un inibitore diretto del recettore per l'ADP adenosino-simile che consente un'inibizione piastrinica più rapida e potente rispetto a clopidogrel. Nello studio PLATO^{31,32} ticagrelor è stato confrontato con clopidogrel in 18.624 pazienti con SCA di cui 7.544 con STEMI in cui è stata programmata una PPCI; di questi ultimi l'82% è stato realmente sottoposto ad angioplastica. La durata mediana del trattamento è stata di 277 giorni con un range interquartili da 179 a 365 giorni. Nell'intero studio l'esito primario combinato di morte+infarto+stroke è risultato favorevole al ticagrelor (HR 0,84; IC 95% 0,77 - 0,92) con una riduzione della mortalità totale e cardiovascolare. Nel sottogruppo STEMI l'esito primario a 12 mesi di follow-up nel gruppo trattato con ticagrelor è andato nella stessa direzione (HR 0,87; IC 95% 0,85-1,01) pur non raggiungendo una differenza statisticamente significativa. In tale gruppo la durata mediana del trattamento è stata di 280 giorni. Significativamente ridotte sono state invece l'incidenza di trombosi di stent, infarto miocardico e mortalità globale. Questo beneficio è stato accompagnato da incrementi significativi del rischio emorragico non correlato a procedure interventistiche e del rischio di stroke. I principali criteri di esclusione dello studio erano: l'aver assunto una terapia fibrinolitica nelle 24 ore precedenti la randomizzazione, la necessità di terapia anticoagulante orale, un elevato rischio di bradicardia.

Commento critico del gruppo di lavoro

Rispetto a quando iniziare la terapia antiplastrinica orale, allo stato attuale non vi sono studi che abbiano valutato il momento migliore (in ambulanza, in ospedale, prima dell'angioplastica, durante la procedura, o dopo l'angioplastica) per cui le stesse Linee Guida ESC⁷ raccomandano genericamente che la somministrazione del farmaco scelto avvenga "il prima possibile" e comunque entro 1 ora dalla fine della procedura. Il gruppo di lavoro ritiene che il momento del ricovero in sala di emodinamica possa offrire al paziente la migliore opportunità, consentendo al cardiologo di decidere caso per caso in rapporto al quadro clinico. La scelta del farmaco antiplastrinico orale da utilizzare dovrà tener conto, in base alle evidenze disponibili, della strategia globale definita per ogni singolo paziente e in particolare della scelta di somministrare un

anti GP IIb/IIIa o bivaluridina in rapporto al rischio trombotico, al rischio emorragico, al rischio di trombosi precoce di stent e all'esistenza di insufficienza renale nota.

La durata della duplice antiaggregazione dovrà tener conto oltre che della durata dei trattamenti nei principali studi e del tipo di stent impiantato (medicato o non medicato). Nello studio PRODIGY³³ in cui sono stati arruolati 2.013 pazienti in larga misura affetti da SCA sottoposti ad impianto di stent coronarico (bare-metal, paclitaxel-eluting, zotarolimus-eluting, everolimus eluting) e randomizzati dopo il primo mese di trattamento con ASA + clopidogrel a ricevere lo stesso trattamento per ulteriori 5 mesi o per ulteriori 23 mesi. A 2 anni dalla randomizzazione non si è evidenziata alcuna differenza nell'esito primario (morte per tutte le cause + infarto del miocardio + eventi cerebro-vascolari) fra 6 e 24 mesi di trattamento (HR 0,98; IC 95%, 0,74-1,29) senza alcuna differenza nei singoli esiti dell'esito primario valutati singolarmente. È invece nettamente aumentato il rischio di eventi emorragici maggiori (HR 2,63; IC 95% 1,03-6,67) e di trasfusioni (HR 2,00; IC 95% 1,02-3,85) nel trattamento prolungato. Le LG ESC attualmente raccomandano un minimo di un mese in caso di impianto di BMS e di 6 mesi in caso di impianto di DES⁷.

Per i farmaci antiplastrinici orali disponibili le dosi raccomandate e le principali controindicazioni/avvertenze d'uso sono le seguenti:

Clopidogrel: 300 - 600 mg dose carico seguito da 75 mg/die^{34,35}.

Principali controindicazioni/avvertenze all'uso di clopidogrel: sanguinamento in atto, insufficienza epatica grave.

Prasugrel: 60 mg seguiti da 10 mg una volta al dì.

Principali controindicazioni/avvertenze all'uso di prasugrel: sanguinamento in atto o elevato rischio di sanguinamento; storia clinica di ictus o di TIA, disfunzione epatica grave (classe Child-Pugh C). È consigliata una dose di 5 mg/die nei pazienti con età >75 anni o con peso <60 Kg in cui si ritenga favorevole il rapporto rischio/beneficio. Il farmaco non va utilizzato nei pazienti trattati con tienopiridine negli ultimi 5 giorni.

Ticagrelor: 180 mg seguiti da 90 mg due volte al dì³¹. Ticagrelor può essere usato nei casi già in trattamento con clopidogrel al momento della SCA.

Principali controindicazioni/avvertenze all'uso del ticagrelor: soggetti con turbe di conduzione o bradicardia, con BPCO, con trattamenti in corso a base di inibitori (ketoconazolo, claritromicina, nefadozone, ritonavir e atazanavir) o forti induttori (rifampicina, desametasone, fenitoina, carbamazepina e fenobarbital) di CYP3A4.

Raccomandazione 7

Il gruppo di lavoro ritiene ragionevole l'impiego di prasugrel o ticagrelor in pazienti in cui non è previsto l'utilizzo di anti GP IIb/IIIa durante angioplastica coronarica in fase acuta al fine di ridurre il rischio di trombosi precoce di stent.

Il gruppo di lavoro raccomanda di non considerare univocamente a 12 mesi la durata della duplice terapia antiplastrinica dopo STEMI, e accoglie la raccomandazione delle Linee Guida di considerare durate minime di un mese nel caso di impiego di stent metallici e sei mesi nel caso di stent medicati, anche in base a una valutazione individualizzata del rischio emorragico e del rischio di trombosi di stent.

Per la prescrizione di tali farmaci ci si dovrà attenere alle regole che disciplinano il piano terapeutico regionale.

Terapia antiplastrinica orale nei soggetti trattati con fibrinolisi o nei non riperfusi

La duplice inibizione piastrinica è utile anche nei pazienti trattati con fibrinolisi o nei non riperfusi. Tra gli antiplastrinici orali da affiancare all'aspirina, l'unico per il quale esistono studi di supporto adeguati in questi contesti è il clopidogrel^{37,38}. Nei pazienti trattati con fibrinolisi è consigliabile una dose carico di 300 mg (se di età <75 anni) seguita da 75 mg al giorno, in quelli non sottoposti a riperfusione è consigliabile una dose di 75 mg al giorno (senza dose carico). In entrambi i casi, la terapia è raccomandata per un mese dopo l'evento acuto.

SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE)

Contesto preospedaliero e ospedaliero

L'evoluzione epidemiologica delle Sindromi Coronariche Acute ha visto crescere nettamente il numero di pazienti con SCA-NSTE^{39,40}.

Nel 2011 in Emilia Romagna l'87% dei pazienti con SCA-NSTE è stata ricoverata o ha transitato in un reparto cardiologico. Nel 61% dei casi i pazienti sono stati inizialmente ricoverati presso un ospedale Hub e nel 39% dei casi sono stati ammessi inizialmente in un ospedale Spoke⁴¹.

Lo spettro delle caratteristiche cliniche e della prognosi dei soggetti con SCA-NSTE è molto più ampio rispetto allo STEMI, includendo sia pazienti a basso rischio sia pazienti complessi e con prognosi severa quali i soggetti anziani, sia pazienti con importanti co-patologie o precedenti eventi vascolari. Questo richiede una corretta stratificazione del rischio, un trattamento antitrombotico di aggressività commisurata al livello di rischio ischemico ed emorragico e nei pazienti a rischio moderato-elevato il più frequente ricorso ad una precoce rivascolarizzazione. La stratificazione del rischio è basata su valutazioni cliniche (variabili anamnestiche, segni obiettivi, ECG e marcatori di necrosi) integrate dall'utilizzo di punteggi di rischio.

Raccomandazione 8

Nei pazienti con SCA-NSTE, il gruppo di lavoro, facendo proprie le raccomandazioni delle LG ESC 2011, ritiene fondamentale una stratificazione iniziale del rischio ischemico e del rischio emorragico come guida per definire il momento più corretto della coronarografia (e della rivascolarizzazione) e l'intensità (aggressività) del trattamento antitrombotico.

Il Gruppo di Lavoro raccomanda il GRACE risk score per la stratificazione del rischio ischemico e il CRUSADE risk score per la stratificazione del rischio emorragico.

Indicazioni alla coronarografia

In base alla stratificazione del rischio ischemico e sulla base delle raccomandazioni delle LG⁴² sono individuate tre categorie fondamentali:

1. **Altissimo rischio.** I criteri per identificare questi pazienti sono rappresentati da:

- instabilità emodinamica, ipotensione o segni di scompenso,
- dolore anginoso persistente refrattario alla terapia,
- sopraslivellamento transitorio di ST,
- aritmie ventricolari maligne.

In questi casi la coronarografia deve essere eseguita in tempi simili a quelli impiegati nelle STEMI perché il modo di presentazione espone a un elevato rischio di eventi a breve termine.

2. **Alto rischio.** Pazienti con sintomi ischemici a riposo (<48 ore) che presentano:

Almeno 1 fra i seguenti criteri principali:

- sottoslivellamento transitorio o persistente del tratto ST >0.05 mV e/o alterazioni dell'onda T
- elevazione significativa dei livelli di troponina in assenza di condizioni emodinamiche scatenanti (forme secondarie a crisi ipertensive, tachiaritmie, anemia grave e simili)

oppure

Almeno 1 fra i seguenti criteri secondari:

- diabete,
- insufficienza renale (VFG stimata <60 mL/min/1.73 m²),

- FE<40%,
- angina precoce post-infartuale,
- recente PCI,
- pregresso bypass aorto coronarico.

Questi pazienti devono essere sottoposti a coronarografia entro 72 ore dall'ingresso (preferibilmente entro 48 ore).

All'interno dei pazienti ad alto rischio è possibile identificare un sottogruppo a rischio particolarmente alto rappresentato da coloro che presentano:

- almeno 1 criterio principale oppure un GRACE score >140.

In questo sottogruppo va valutata l'opportunità di sottoporre i pazienti a coronarografia entro 24 ore dall'accesso in qualunque ospedale della rete.

Quest'ultima raccomandazione deriva dai risultati di un'analisi post hoc dello studio TIMACS⁴³ che ha evidenziato una riduzione significativa di morte+infarto nel sottogruppo prespecificato con elevato GRACE risk score (>140), senza tuttavia mostrare un vantaggio sulla mortalità; tale risultato non è stato confermato da una metanalisi di sei RCT in corso di pubblicazione⁴⁴

3. **Rischio non alto.** Questi pazienti sono individuati dall'assenza delle caratteristiche di alto rischio sopra descritte e possono essere inviati per coronarografia elettivamente o trattati conservativamente in base alla valutazione clinica⁴².

In molti casi la coronarografia è effettuata elettivamente dopo una rivalutazione del rischio ischemico, spesso dopo l'esecuzione di indagini non invasive (test da sforzo, ecc).

Raccomandazione 9

Nelle SCA-NSTE il Gruppo di Lavoro, facendo proprie le raccomandazioni delle LG ESC 2011, ritiene indicate:

• **coronarografia immediata (<2 ore)** in presenza di:

- instabilità emodinamica, ipotensione (PA <100 mm Hg) o segni di scompenso,
- dolore anginoso persistente refrattario alla terapia,
- soprasslivellamento transitorio di ST,
- aritmie ventricolari maligne (TV, FV).

• **coronarografia entro 72 ore** in presenza di:

Almeno 1 fra i seguenti **criteri principali**:

- sottoslivellamento transitorio o persistente del tratto ST >0.05 mV e/o alterazioni dell'onda T,
- elevazione significativa dei livelli di troponina in assenza di condizioni emodinamiche scatenanti (forme secondarie a crisi ipertensive, tachiaritmie, anemia grave e simili).

oppure almeno 1 fra i seguenti **criteri secondari**:

- diabete,
- insufficienza renale (VFG stimata <60 mL/min/1.73 m²),
- FE<40%,
- angina precoce post-infartuale,
- recente PCI,
- pregresso bypass aortocoronarico.

• **coronarografia preferibilmente entro le prime 24 ore** in presenza di:

- almeno 1 criterio principale **oppure**
- GRACE score >140.

• **coronarografia elettiva o strategia conservativa**

I pazienti che non entrano nelle categorie summenzionate possono essere inviati per coronarografia elettivamente o trattati conservativamente in base alla valutazione clinica individualizzata.

Trattamento antitrombotico

Analogamente a quanto accade negli STEMI, anche nelle SCA-NSTE l'attivazione/aggregazione piastrinica e l'attivazione emocoagulativa giocano un ruolo importantissimo nella genesi della trombosi arteriosa. Esse rappresentano pertanto un obiettivo chiave della terapia di questa sindrome. Ne consegue che tutti i pazienti con SCA-NSTE devono ricevere un anticoagulante e uno o più antiplastrinici. L'intensità del trattamento e la combinazione dei diversi farmaci dipendono da una precisa valutazione del rischio ischemico e dalla strategia invasiva selezionata. Quanto più alto sarà il rischio ischemico e precoce il ricorso alla rivascolarizzazione, tanto maggiore dovrà essere l'aggressività del trattamento antitrombotico. Tuttavia, poiché una maggiore aggressività della terapia antitrombotica espone a una maggiore probabilità di causare sanguinamenti, nella valutazione iniziale si dovrà tener conto anche del rischio emorragico individuale. A differenza dello STEMI, la probabilità che un paziente con SCA-NSTE debba andare incontro a intervento cardiocirurgico precoce non è trascurabile, con significative implicazioni in termini di strategie farmacologiche.

Poiché nella gestione delle SCA-NSTE la scelta della strategia invasiva guida l'intensità del trattamento antitrombotico, le diverse raccomandazioni terapeutiche seguiranno questa suddivisione.

A. Pazienti ad altissimo rischio indirizzati a coronarografia immediata (<2 ore)

Come precedentemente affermato tali pazienti sono da trattare come uno STEMI quindi con:

- aspirina al momento del **primo contatto medico (raccomandazione 1)**
- eparina non frazionata nella fase di **trasporto in ambulanza o nei centri Spoke (raccomandazione 3)**. Nel caso tale trattamento avvenga all'arrivo in emodinamica si potrà considerare l'uso di bivaluridina o di eparina non frazionata sulla base della valutazione clinica complessiva secondo le raccomandazioni espresse nella terapia farmacologica dello STEMI all'arrivo in emodinamica (**raccomandazione 6**).
- un inibitore del recettore piastrinico GPIIb/IIIa **all'arrivo in emodinamica**. Il gruppo di lavoro ha precedentemente espresso una raccomandazione negativa sull'uso di tali farmaci nel contesto preospedaliero. Il loro utilizzo dovrà quindi essere considerato secondo le raccomandazioni contenute nella terapia farmacologica dello STEMI all'arrivo in emodinamica (**raccomandazione 6**).
- per quanto riguarda la scelta della terapia antiplastrinica orale, in questi pazienti la probabilità di coronaropatia trivasale o di malattia del tronco comune con indicazioni cardiocirurgiche è relativamente elevata, per cui non è consigliabile un pretrattamento con inibitori del recettore P2Y₁₂ per via orale prima di conoscere l'anatomia coronarica. Il loro utilizzo dovrà quindi essere considerato secondo le raccomandazioni contenute nella terapia farmacologica dello STEMI all'arrivo in emodinamica (**raccomandazione 7**).

B. Pazienti ad alto rischio indirizzati a coronarografia precoce entro 72 ore o entro 24 se con GRACE risk score >140 e almeno 1 criterio principale

In questi soggetti la scelta della terapia antitrombotica e del tempo di esecuzione della coronarografia possono essere complesse e devono tener conto di un accurato bilancio tra rischio ischemico ed emorragico, soprattutto nei soggetti di età >75 anni.

E' pertanto consigliabile che nei pazienti inizialmente osservati in un reparto non cardiologico queste scelte siano condivise direttamente con i cardiologi di riferimento, in accordo con le indicazioni del Documento di Consenso sul Dolore Toracico⁴⁵. In questi casi la terapia antitrombotica non presuppone l'utilizzo routinario degli inibitori del recettore IIb/IIIa, ma solo in presenza di trombosi coronarica evidente all'angiografia o in caso di complicanze trombotiche intra-procedurali.

C. Pazienti a rischio non alto indirizzati a coronarografia elettiva o trattati conservativamente.

Molti di questi pazienti sono inizialmente osservati in un reparto non cardiologico; pertanto la scelta dell'intensità del trattamento antitrombotico e del tempo di esecuzione della coronarografia devono essere condivise direttamente con i cardiologi di riferimento, in accordo con le indicazioni del Documento di Consenso sul Dolore Toracico⁴⁵.

Commento critico del gruppo di lavoro

L'uso del fondaparinux nei pazienti con SCA-NSTE deriva dai risultati dello studio OASIS 546 in cui, su una popolazione di 20.078 pazienti con SCA-NSTE, è stato confrontato l'uso di fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione vs enoxaparina 1 mg/kg/die in 2 somministrazioni/die per una media di 6 giorni di

trattamento; si tratta di uno studio di non inferiorità su un esito primario composto di efficacia costituito da morte+IMA+ischemia refrattaria e di sicurezza (sanguinamenti maggiori) valutati dopo 9 giorni; il follow-up è proseguito fino a 180 giorni. Rispetto all'esito primario a 9 giorni il fondaparinux si è dimostrato non inferiore ad enoxaparina, ma con un minor numero (statisticamente significativo) di sanguinamenti maggiori. Nel follow up a 30 giorni fondaparinux ha mostrato una riduzione statisticamente significativa di mortalità e sanguinamenti maggiori; la riduzione di questi ultimi era riscontrabile anche a 180 giorni quando invece l'esito primario di efficacia non mostrava alcuna differenza, mentre a 30 e 180 giorni si osservava una riduzione dell'esito composto di morte+IMA+stroke. Sono invece segnalati un maggior numero di casi di trombizzazione del catetere utilizzato per la coronarografia nel gruppo trattato con fondaparinux, eventi che sono stati annullati dalla somministrazione di eparina non frazionata al momento della PCI. Le LG infatti nei pazienti sottoposti a PCI raccomandano di associare UFH.

Per **fondaparinux** le dosi raccomandate sono: 2,5 mg s.c. [con bolo di eparina non frazionata 85 U/kg (o 60 U/kg se utilizzati gli inibitori 2b/3a) al momento della PCI] il fondaparinux è controindicato in caso di VFG <20ml/min.

Per **enoxaparina** le dosi raccomandate sono: 1 mg/kg ogni 12 ore s.c. corretto per funzione renale ed età.

La scelta della terapia antiplastrinica orale dovrà essere fatta tenendo conto di una numerosa serie di elementi clinici e della strategia globale definita per ogni paziente; nel caso della SCA-NSTE ad **altissimo rischio** potranno essere mutate le evidenze già analizzate per lo STEMI. Nel caso dei pazienti ad **alto rischio** quando il quadro clinico e la strategia terapeutica non sono state ancora definite, secondo il Gruppo di Lavoro si potrà iniziare un trattamento con clopidogrel alla dose di attacco di 300-600 mg per continuare con 75 mg/die^{34,35}. All'arrivo in emodinamica in presenza di specifiche condizioni cliniche (trombosi di stent, rischio ischemico particolarmente elevato e rischio emorragico particolarmente basso, anamnesi farmacologica recente), il cardiologo valuterà se confermare clopidogrel o se passare a ticagrelor alla dose di attacco di 180 mg per continuare con 90 mg due volte al dì. Nel caso in cui il paziente non sia stato trattato in precedenza con clopidogrel, al momento in cui si procede alla PCI la scelta potrà cadere anche su prasugrel alla dose di attacco di 60 mg seguita da 10 o 5 mg al dì.

Nei pazienti con SCA-NSTE a **rischio non alto** la cui gestione è molto frequentemente non cardiologica si potrà di norma fare un trattamento con clopidogrel alla dose di attacco di 300 mg per continuare con 75 mg/die.

La durata del trattamento con antiplastrinici orali è attualmente condizionata dalle evidenze disponibili; in particolare nello studio CURE⁴⁷ il trattamento con clopidogrel ha oscillato fra 3 e 12 mesi (durata media di 9 mesi). Nello studio TRITON TIMI-38 la durata mediana del trattamento con prasugrel è stata di 14,5 mesi con un intervallo da 6 a 15.

Nello studio PLATO ed in particolare nel sottogruppo di pazienti sottoposto a PCI la durata del trattamento è stata di 277 giorni con un range interquartile da 179 a 365, nel sottogruppo di pazienti in cui era stato programmato un trattamento non invasivo la durata è stata sostanzialmente la stessa (276 giorni, range interquartile 175-365).

E' inoltre importante considerare i risultati dello studio EXCELLENT⁴⁸ pubblicato nel 2011 in cui si dimostra la non inferiorità a 12 mesi del trattamento con la duplice terapia antiaggregante per 6 mesi rispetto a 12 mesi su 1.443 pazienti sottoposti all'impianto di uno stent medicato (esito composto di morte CV+IMA+rivascolarizzazioni). Tali risultati, seppur non conclusivi per la numerosità del campione e per il tipo di studio (non inferiorità con ampio margine), sono stati confermati dallo studio PRODIGY pubblicato nel 2012 e descritto in precedenza.

Sulla base delle considerazioni esposte il Gruppo di Lavoro ritiene che la durata della duplice antiaggregazione debba essere decisa caso per caso, valutando in base al bilancio fra il rischio emorragico, il rischio ischemico e le eventuali copatologie del paziente se sospendere la duplice antiaggregazione dopo 6 o 12 mesi di trattamento.

Raccomandazione 10

• Per i pazienti ad altissimo rischio (A)

lo stesso trattamento antitrombotico previsto per lo STEMI.

• Per i pazienti a rischio alto (B)

un trattamento antitrombotico con:

- aspirina 300 mg per os (o acetil salicilato di lisina:250-500 mg per via ev) al primo contatto medico,
- fondaparinux oppure in alternativa enoxaparina o bivaluridina durante la procedura interventistica,
- clopidogrel.

Al momento della coronarografia, in caso di trombosi di stent o se il rischio ischemico del paziente è particolarmente elevato ed il rischio emorragico è particolarmente basso, il cardiologo potrà valutare se somministrare ticagrelor o prasugrel. La prescrizione di prasugrel dipenderà dalla decisione di procedere ad angioplastica sulla base delle caratteristiche anatomiche e cliniche del paziente e in assenza di precedente trattamento con clopidogrel. Nei pazienti in TAO cronica il farmaco di scelta dovrà essere clopidogrel.

• Per i pazienti a rischio non alto (C)

un trattamento antitrombotico con:

- aspirina 300 mg per os,
- fondaparinux,
- clopidogrel.

Durata del trattamento con antiplastrinici orali

Il gruppo di lavoro raccomanda di non considerare univocamente a 12 mesi la durata della duplice terapia antiplastrinica dopo SCA-NSTE; una durata di almeno 6 mesi può essere considerata anche in base ad una valutazione individualizzata del rischio emorragico e del rischio di recidive ischemiche.

Per la prescrizione di prasugrel e ticagrelor ci si dovrà attenere alle regole che disciplinano il piano terapeutico regionale.

Bibliografia

1. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1359-67.
2. Gersh B, Stone G, White H, Holmes DRJ. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005;293:979-86.
3. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-92.
4. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. For the CAPTIM Investigators. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598-606.
5. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): a randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.
6. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Long-term effectiveness of early administration of glycoprotein IIb/IIIa agents to real-world patients undergoing primary percutaneous interventions: results of a registry study in an ST-elevation myocardial infarction network. *Eur Heart J* 2009;30:33-43.
7. Steg PG, James SK, Atar D, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012 doi:10.1093/eurheartj/ehs215
8. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al, on behalf of the CARESS-in-AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68
9. Liem A, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the Heparin in Early Patency (HEAP) randomised trial. *J Am Coll Cardiol*

- 2000;35:600-4
10. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693-703.
 11. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-30.
 12. Koul S, Smith JG, Schersten F, et al. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:2989-97.
 13. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:2954-61.
 14. Heestermaans AACM, van Werkum JW, Taubert D, et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thrombosis Research* 2008;122:776-81
 15. Valgimigli M, Tebaldi M, Campo G, et al; FABOLUS PRO Investigators. Prasugrel versus tirofiban bolus with or without short post-bolus infusion with or without concomitant prasugrel administration in patients with myocardial infarction undergoing coronary stenting: the FABOLUS PRO (Facilitation through Aggrastat By dropping or shortening Infusion Line in patients with ST-segment elevation myocardial infarction compared to or on top of Prasugrel given at loading dose) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012 Mar;5(3):268-77
 16. Montalescot G, Borenstein M, Payot L, et al. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362-6
 17. Prati F, Petronio AS, Van Boven AJ, et al, on behalf of the FINESSE angiographic sub-study investigators. Evaluation of Infarct Related Coronary Artery Patency and Microcirculatory Function after Facilitated Percutaneous Primary Coronary Angioplasty. The FINESSE-ANGIO Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1284-91
 18. Hellis S. G. et al for the FINESSE Investigators. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-17.
 19. Hermann HC, Lu J, Brodie BR, et al on behalf of the FINESSE investigators. Benefit of Facilitated Percutaneous Coronary Intervention in High-Risk ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Presenting to Nonpercutaneous Coronary Intervention Hospitals. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:917-24
 20. van't Hof AWJ, ten Berg J, Heestermaans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2) a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537-46
 21. Heestermaans T, van't Hof AW, ten Berg JM, et al. The golden hour of prehospital reperfusion with triple antiplatelet therapy: a sub-analysis from the Ongoing Tirofiban in Myocardial Evaluation 2 (On-TIME 2) trial early initiation of triple antiplatelet therapy. *Am Heart J*. 2010;160:1079-84.
 22. Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-30
 23. Stone GW et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203-16.
 24. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:2705-2713.
 25. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
 26. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW et al EARLY ACS Investigators Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009 May 21;360(21):2176-90. Epub 2009 Mar 30
 27. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 14-19
 28. Metha SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43
 29. Wiviott SD, Braunwald E, Carolyn M. et al, TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015
 30. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al, TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI-38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31
 31. Wallentin et al for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in patient with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009, 361:1045-57.
 32. Steg PG, James S, Harrington RA, et al for the PLATO study group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-41
 33. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015-26.
 34. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942.
 35. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33
 36. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636.
 37. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32
 38. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21
 39. PC, Nobilio L, De Palma R, Casella G, Di Pasquale G, Grilli R. L'evoluzione delle Unità di Terapia Intensiva Cardiologica nell'era della rete interspedaliera Hub e Spoke. Analisi dell'attività in Emilia-Romagna dal 2002 al 2010. *G Ital Cardiol* 2011; 12:31-42.
 40. Federazione Italiana di Cardiologia. Documento di Consenso. Sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST. *G Ital Cardiol* 2009;10 (Suppl 1-6):25S-43S.
 41. Report 2011 per le Direzioni Sanitarie: Indicatori dell'attività cardiologica e cardiocirurgica regionale. Novembre 2011 ASSR/CCCR
 42. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
 43. Mehta S, Granger CB, Boden WE, et al. for the TIMACS investigators. Early versus delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165-75.
 44. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. A systematic review and meta-analysis *Ann Intern Med* 2013; 158*** Ahead of print
 45. Ottani F, Binetti N, Casagrande I, Cassin M, et al. Percorso di valutazione del dolore toracico. Valutazione dei requisiti di base per l'implementazione negli ospedali italiani. *GIO* 2012;22:28-57
 46. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes (OASIS 5). *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
 47. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502
 48. Gwon HC et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012 Jan 24;125(3):505-13.

Tamoxifene nella terapia medica della ginecomastia

La ginecomastia (GM) è una condizione di aumento di volume della ghiandola mammaria nel maschio, che può riconoscere diverse condizioni cliniche:¹

- situazioni dipendenti da una iperplasia del tessuto ghiandolare (cosiddetta GM "vera");
- situazioni dove l'aumento di volume dipende dall'accumulo di tessuto adiposo (GM "falsa" o lipomastia);
- iperplasia mista, con aumento in diversa proporzione di entrambe le componenti ghiandolare ed adiposa.

La situazione più frequente è quella della GM puberale o post-puberale dove - solitamente senza anomalie ormonali identificabili - si assiste allo sviluppo di una GM che tende a regredire a livelli accettabili durante i 2-3 anni successivi al completamento della maturazione puberale. Queste situazioni, definite anche di GM "fisiologica", sono attribuite ad una sensibilità elevata dei tessuti mammari allo stimolo degli ormoni che compaiono durante il processo puberale.

Nella pratica clinica si possono individuare situazioni (28-40% a seconda delle casistiche) dove il problema è in relazione temporale con l'assunzione di farmaci (v. tabella). Per questo motivo - soprattutto in soggetti adulti dove il problema è di recente insorgenza - è particolarmente importante l'anamnesi farmacologica recente.²

Le situazioni derivanti da alterazioni ormonali sistemiche sono la minoranza ma la valutazione clinica iniziale non può prescindere dalla ricerca dei livelli di estradiolo, testosterone totale, LH, FSH, prolattina ed HCG al fine di individuare condizioni di ipogonadismo, iperprolattinemia o i rarissimi casi di neoplasie estrogeno secernenti o sindromi paraneoplastiche da HCG.

Nella maggior parte dei casi dove

non risultano alterazioni ormonali significative e non è possibile risalire ad alcun farmaco, si configura la condizione di GM "idiopatica" attribuita ad ipersensibilità del tessuto mammario agli estrogeni circolanti. In questi casi si può arrivare a situazioni persistenti, a volte - soprattutto in adolescenti - con forte impatto emotivo: si tratta generalmente di un problema estetico o, meno frequentemente, di un disturbo doloroso, per il quale esistono poche alternative alla

Farmaci riconosciuti come causa di ginecomastia

Farmaci con azione antidopaminergica	Fenotiazine, benzamidi (sulpiride, metoclopramide, amisulpiride) antidepressivi triciclici, butirrofenoni (aloperidolo), domperidone
Altri psicofarmaci	Amfetamine, marijuana, diazepam
Antialdosteronici	Spironolattone, eplerenone
LH RH analoghi	Triptorelina, leuprorelina, goserelina
Antiandrogeni	Flutamide
Ormoni	Gonadotropina corionica, androgeni anabolizzanti
Inibitori 5 α -reduttasi	Finasteride, dutasteride
Farmaci citotossici	Alchilanti, vincristina, nitrosuree, metotrexato
Antiarritmici	Verapamil, diltiazem, amiodarone
Altri farmaci	Flunarizina, cimetidina, isoniazide, penicillamina, teofillina, metronidazolo

soluzione chirurgica³. Tuttavia, la richiesta di un approccio "non chirurgico" che possa conseguire risultati il più possibile durevoli con prodotti ben tollerati e comodi da somministrare, è frequente.

Essendo la patogenesi attribuita ad una eccessiva risposta dei recettori per gli estrogeni, l'attenzione si è concentrata su farmaci con effetto antiestrogenico mentre i farmaci dopamino-agonisti si sono rivelati efficaci solo nei casi (la minoranza) con documentata iperprolattinemia⁴⁻⁵.

Le esperienze con gli antiestrogeni sintetici in uso negli anni 70 (clomifene e ciclofenile)⁶⁻⁹ avevano fornito esiti contraddittori per cui la sperimentazione si è concentrata principalmente sul tamoxifene, molecola di vastissimo impiego nella terapia ormonale delle neoplasie della mammella.

Il *tamoxifene* (Tam) è una molecola sintetica non steroidea facente parte dei cosiddetti SERM (Modulatori Selettivi dei Recettori per gli Estrogeni), farmaci in grado di comportarsi da antagonisti recettoriali in determinati tessuti ed agonisti in altri organi. Il Tam esercita un ruolo di antagonista sui recettori del tessuto mammario e da agonista sull'osso mentre è agonista parziale sull'endometrio.¹⁰

Questo farmaco per il suo effetto antiestrogeno sul tessuto mammario, è stato valutato in numerosi studi realizzati in pazienti affetti da GM puberale, ma anche in pazienti affetti da GM secondaria a farmaci, soprattutto i casi conseguenti al trattamento con farmaci antiandrogeni nel blocco androgenico per adenocarcinoma prostatico.

Nel complesso gli studi pubblicati forniscono dati su 869 pazienti trattati con Tam: la maggior parte dei risultati proviene da studi in cui il farmaco è stato impiegato:

- nella GM idiopatica, in maschi privi di patologie ormonali siste-

miche dimostrabili;

- nella terapia antiandrogenica in pazienti affetti da carcinoma prostatico.

Nella GM idiopatica, la dose maggiormente valutata è stata di 20 mg/die in una o due somministrazioni.¹¹⁻¹⁵ Minori sono i dati con 10 o 40 mg. La durata degli studi è stata variabile: per periodi di terapia di 3-6 mesi il risultato, valutato clinicamente o con ecografia, è stato giudicato favorevole nel 70-80% dei casi.

L'effetto del trattamento è inevitabilmente transitorio e - nella pratica clinica - è usuale la sospensione della terapia dopo 6-8 mesi seguita da un periodo di attesa per monitorare l'evoluzione del problema. In caso di recidiva spesso vengono riproposti ulteriori periodi di trattamento ma mancano totalmente dati al riguardo derivanti da studi clinici randomizzati.

Il Tam è risultato generalmente ben tollerato anche in studi di lunga durata¹⁶⁻¹⁷; gli effetti avversi riportati sono stati di lieve entità e solo in 6 casi hanno condotto ad interruzione del trattamento. Non vi sono segnalazioni di eventi avversi gravi, in particolare danni epatici o episodi trombotici.

L'impiego del Tam ha indotto le risposte ormonali prevedibili in base al suo profilo di azione recettoriale e non ha portato ad alterazioni dei parametri emocoagulativi o di altri fattori di rischio¹⁸⁻¹⁹.

L'efficacia è risultata superiore a quella del danazolo, rispetto al quale il Tam risulta anche meglio tollerato²⁰. L'efficacia del Tam è risultata lievemente inferiore a quella del raloxifene nell'unico studio di confronto²¹.

L'efficacia del Tam risulta clinicamente più evidente e di maggiore durata in casi di GM secondaria a farmaci²².

La dose di 20 mg/die somministrata a pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico, operato o non operato, è risultata efficace sia nel-

la terapia che nella prevenzione della GM da bicalutamide²³⁻²⁴.

A questa stessa dose è risultato più efficace anche dell'anastrozolo²⁵⁻²⁶ e della radioterapia della regione mammaria²⁷⁻²⁸.

Il trattamento con Tam è risultato scarsamente efficace in dosi di 20 mg settimanali dopo pretrattamento con 20 mg/die²⁹.

Uno studio ha confrontato la somministrazione preventiva di 10 mg di Tam per un anno vs. la somministrazione terapeutica di 20 mg riscontrando migliori risultati sui sintomi nei pazienti trattati preventivamente.

Il trattamento con 10 o 20 mg non ha avuto effetti significativi sull'andamento della malattia prostatica³⁰.

Nell'insieme, nonostante le perplessità³¹ legate alla qualità degli studi nel complesso molto modesta (penuria di dati provenienti da studi randomizzati e controllati, bassa numerosità dei campioni studiati) l'efficacia della terapia con Tam sembra risultare da tutti gli studi. Diverse revisioni ne sostengono l'impiego in tutti i tipi di GM per un periodo di 3-6 mesi³²⁻³⁴.

Visto il meccanismo d'azione, risulta comunque importante adottare una posizione di prudenza nei casi di pazienti ancora in fase di accrescimento in quanto il farmaco potrebbe influire sulla maturazione delle ossa lunghe.

Per nessuno dei trattamenti descritti esiste l'indicazione per la ginecomastia, che rappresenta pertanto una condizione di prescrizione "off-label" da gestire con le procedure richieste dal DL 17 febbraio 1998, n. 23, con prescrizione in fascia C, fatti salvi casi documentati e presentati a singole commissioni locali (laddove esistenti) che possono determinare la gratuità del farmaco.

Tamoxifene nella terapia medica della Ginecomastia

Autore (anno)	Setting	Trattamento / controllo (durata)	Pazienti (età)	Giudizio conclusivo
Serretta V et al.	Randomizzato in aperto	TAM 20 mg in trattamento alla comparsa del disturbo vs. 10 mg in prevenzione all'inizio del trattamento con bicalutamide	167 affetti da ca. prostata candidati alla terapia con bicalutamide	Entrambi gli approcci sono efficaci nel controllare il problema clinico, il trattamento preventivo riduce più efficacemente il disturbo
Bedognetti D et al. (2010)	Randomizzato in aperto	Tam 20mg\die vs 20 mg\ settimana inizio con 20 mg\die x 8 sett (24 mesi)	80 affetti da Ca Prostata (54-81 a.) in cura con bicalutamide 150 mg	Dose settimanale (74% GM) meno efficace di dose giornaliera (31% GM)
Derman O et al. (2008)	Aperto	Tam10-20 mg (2,5-7 anni)	10 (12-18 a.) GM idiopatica	Favorevole e ben tollerato
Devoto CE (2007) et al.	Aperto prospettico	Tam 20 mg (6 mesi)	43 (12-62 a.) GM idiopatica puberale o da farmaci	Favorevole soprattutto in casi da farmaci o di breve durata
Fradet Y et al. (2007)	RCT	Tam (1-20 mg) (12 mesi)	282 Ca Prostata (56-79 a.) trattati con bicalutamide	20 mg Efficace nel prevenire GM senza effetti avversi sul PSA
Hanavadi S et al. (2006)	Retrospectivo	10 mg Tam (3 mesi)	13 (22-38) GM postpuberale	Favorevole
Saltzstein D et al. (2005)	RCT	20 mg Tam vs. Ans 1 mg (24 mesi)	107 uomini prostatectomizzati per ca in cura con 150 mg bicalutamide	Tam ma non Ans ha ridotto la frequenza di GM.
Lawrence SE, et al. (2004)	Retrospectivo	20 mg Tam o 60 mg Raloxifene (3-9 mesi)	36 (12-18) GM puberale	Favorevole: risultati migliori con Ral (86%)
Di Lorenzo G et al. (2005)	RCT	10 mg Tam o Rxt o placebo (48 sett.)	102 (54-72) ca prostata trattati con bicalutamide 150 mg	Favorevole : GM registrata in 67% pazienti con placebo 8% trattati con Tam e 34 % con Rxt
Kahn HN et al. (2004)	Prospettico, aperto	20 mg (6-12 sett)	36 (18-64) GM vera	Favorevole
Boccardo F et al. (2005)	RCT	20 mg Tam/ anastrozolo 1 mg/ placebo(48 sett)	114 (51-78 a) ca prostata trattati con bicalutamide 150 mg	Tam efficace nel prevenire GM
Derman O et al. (2003)	Prospettico	20 mg Tam (3-6 mesi)	37 GM puberale (14-18 a.)	Favorevole in tutti i pazienti
Ting AC et al. (2000)	Retrospectivo	20 mg Tam - 400 mg danazolo	68 GM idiopatica (13-82 a.)	Favorevole 74% con Tam 40% in danazolo
Staiman VR et al. (1997)	Prospettico Case report	10-30 mg Tam	6 maschi trattati con flutamide o finasteride	10 mg efficaci in 5 pazienti 30 mg efficaci nel 6°
Alagaratnam TT et al. (1987)	Prospettico	40 mg Tam (1-4 mesi)	61 maschi cinesi con GM idiopatica	Regressione completa 80%
Parker LN et al. (1986)	RCT	10 mg bid Tam 1 mese / placebo	10 maschi con GM idiopatica	Regressione 70 %, recidiva alla sospensione
Hooper PD (1985)	Case report	20-30 mg	2 pazienti GM puberale	Efficacia
Jefferys DB (1979)	Case report	20 mg	3 pazienti con varie cause di GM	Efficacia
Risultati degli studi pubblicati sull'impiego del Tamoxifene nel trattamento e nella prevenzione della ginecomastia. Tamoxifene = Tam; carcinoma = ca ; raloxifene = Ral ; radioterapia = Rxt; Ginecomastia = GM anastrozolo = Ans				

Bibliografia

1. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia *N Engl J Med* 2007; 357: 1229-37.
2. Eckman A, Dobs A. Drug-induced gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 691-702.
3. Laituri CA, Garey CL, Ostlie DJ, St Peter SD, Gittes GK, Snyder CL. Treatment of adolescent gynecomastia. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 650-4.
4. Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G, Lombardi G. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2777-80.
5. Acharya SV, Gopal RA, Bandgar TR, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. Pituitary 2009; 12: 186-9.
6. Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia. Clinical and endocrine studies. *Am J Dis Child* 1983; 137: 1080-2.
7. Laron Z, Dickerman Z. Clomiphene in pubertal-adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 1978; 92: 169.
8. LeRoith D, Sobel R, Glick SM. The effect of clomiphene citrate on pubertal gynecomastia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 95: 177-80.
9. Stepanas AV, Burnet RB, Harding PE, Wise PH. Clomiphene in the treatment of pubertal-adolescent gynecomastia: a preliminary report. *J Pediatr* 1977; 90: 651-3.
10. Carbone PP. Editorial: Antiestrogens and breast cancer treatment. *Ann Intern Med* 1975; 83: 730-1.
11. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast* 2004; 13: 61-5.
12. Derman O, Kanbur NO, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health* 2003; 15: 359-63.
13. Parker LN, Gray DR, Lai MK, Levin ER. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. *Metabolism* 1986; 35: 705-8.
14. Hooper PD. Puberty gynecomastia. *J R Coll Gen Pract.* 1985; 35: 142.
15. Jefferys DB. Painful gynecomastia treated with tamoxifen. *Br Med J* 1979; 6171: 1119-20.
16. Aritaki S, Miyazawa H, Ogihara M, Ushio M, Izumizawa A. An endocrinological study of persistent pubertal macromastia. *Tohoku J Exp Med* 1992; 167: 189-96.
17. Derman O, Kanbur N, Kilic I, Kutluk T. Long-term follow-up of tamoxifen treatment in adolescents with gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 449-54.
18. Derman O, Kanbur NO, Tokur TE. The effect of tamoxifen on sex hormone binding globulin in adolescents with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1115-9.
19. Nóvoa FJ, Boronat M, Carrillo A, Tapia M, Díaz-Cremades J, Chirino R. Effects of tamoxifen on lipid profile and coagulation parameters in male patients with pubertal gynecomastia. *Horm Res* 2002; 57: 187-91.
20. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000; 66: 38-40.
21. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004; 145: 71-6.
22. Devoto C E, Madariaga A M, Lioi C X, Mardones N. Influence of size and duration of gynecomastia on its response to treatment with tamoxifen. *Rev Med Chil* 2007; 135: 1558-65.
23. Nuttall MC, Harris JP, Dawkins GP. The role of tamoxifen in reducing bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain. *BJU Int* 2007; 99: 243-4.
24. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, Tammela TL, Nachabe M, Armstrong J, Morris T, Navani S. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol* 2007; 52: 106-14.
25. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, Comeri G, Bertaccini A, Martorana G, Galassi P, Zattoni F, Macchiarella A, Siragusa A, Muscas G, Durand F, Potenzoni D, Manganelli A, Ferraris V, Montefiore F. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 808-15.
26. Saltzstein D, Sieber P, Morris T, Gallo J. Prevention and management of bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 75-83.
27. Perdonà S, Autorino R, De Placido S, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, Pingitore D, Gallo L, De Sio M, Bianco AR, Di Lorenzo G. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 295-300.
28. Di Lorenzo G, Perdonà S, De Placido S, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, Pingitore D, Gallo L, De Sio M, Autorino R. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. *J Urol* 2005; 174: 2197-203.
29. Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, Francesca F, De Cobelli O, Canclini L, Gallucci M, Aragona F, Di Tonno P, Cortellini P, Martorana G, Lapini A, Boccardo F. An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2010; 57: 238-45.
30. Serretta V, Altieri V, Morgia G, Nicolosi F, De Grande G, Mazza R, Melloni D, Allegro R, Ferraiù F, Gebbia V. A randomized trial comparing tamoxifen therapy vs. tamoxifen prophylaxis in bicalutamide-induced gynecomastia. *Clin Genitourin Cancer* 2012; 10: 174-9.
31. Doughty JC, Wilson CR. Tamoxifen is improved for gynecomastia. *BMJ* 2003; 327: 1050.
32. Khan HN, Blamey RW. Endocrine treatment of physiological gynecomastia. *BMJ* 2003; 327: 301-2.
33. Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, Mansel RE. The role of tamoxifen in the management of gynecomastia. *Breast* 2006; 15: 276-80.
34. Meyer P. Evaluation and management of gynecomastia *Rev Med Suisse* 2009; 5: 783-7.

Diabete gestazionale ... ancora una diagnosi in cerca di malattia?

Screening e diagnosi del diabete mellito gestazionale (GDM) costituiscono un argomento storicamente dibattuto¹. Viene classificato come GDM una intolleranza al glucosio di entità variabile, che inizia o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza e che, nella maggior parte dei casi, si risolve dopo il parto².

Un argomento controverso

Diversi sono gli aspetti in discussione:

- devono essere sottoposte a screening tutte le gravide o solo quelle considerate a rischio?
- e in questo caso quali sono i sottogruppi di gravide che devono essere considerati a rischio?
- quali criteri diagnostici devono essere utilizzati?
- quali trattamenti ipoglicemizzanti sono da preferire?

Inoltre non è neppure certo quante intolleranze al glucosio manifestatesi in gravidanza esiteranno successivamente in diabete di tipo 2 (T2D), poiché durante la gravidanza vengono erroneamente diagnosticate come affette da GDM numerose donne alle quali il T2D non era stato diagnosticato in precedenza³.

La stessa efficacia del percorso screening-diagnosi-trattamento è incerta. Una revisione sistematica di studi clinici controllati randomizzati non ha rilevato differenze in esiti materni rilevanti fra screening selettivo, trattamento di GDM e assistenza usuale, con

la sola eccezione di una minore frequenza di pre-eclampsia nelle donne trattate. Rispetto agli esiti neonatali, al trattamento delle donne positive al test per GDM risulta associata una riduzione di esiti surrogati (nati grandi per l'età gestazionale, macrosomi) senza che queste differenze si traducano in differenze statisticamente significative di mortalità e morbilità perinatali, come il ricovero in terapia intensiva neonatale, che in uno studio risulta anzi aumentato nel gruppo trattato⁴.

Due strategie a confronto

Uno studio osservazionale (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome - HAPO)⁵ ha arruolato un campione di ampie dimensioni (n = 23.316) nel quale valutare gli effetti di uno screening *universale* con test da carico di glucosio di 75 g somministrato a 24-32 settimane di gravidanza. Lo studio ha osservato una correlazione positiva fra aumento di 1 deviazione standard dei livelli plasmatici di glicemia materna - a digiuno e dopo 1 e 2 ore - e frequenza di ciascuno degli esiti primari considerati, ossia aumento del rischio di peso alla nascita >90° percentile, livelli di C-peptide nel siero del sangue del funicolo >90° percentile, incremento della frequenza di primo taglio cesareo e aumento della frequenza di ipoglicemia neonatale.

Sulla base delle informazioni di questo studio, un comitato internazionale (IADPSGCP) ha successivamente proposto di adottare

lo screening universale e definito le nuove soglie diagnostiche per GDM⁶. Queste soglie sono state poste *per consenso* ai valori di glucosio ai quali la probabilità di partorire un figlio con uno degli esiti avversi considerati nello studio HAPO è uguale a 1,75 volte la probabilità stimata che questi esiti si manifestino con valori medi di glucosio. In Italia, queste stesse conclusioni sono state assunte nel marzo 2010 anche da una *Conferenza nazionale di consenso*⁷ e adottate dall' *Associazione medici diabetologi (AMD)* e dalla *Società Italiana di Diabetologia (SID)*.

Una posizione diversa invece è scaturita dal panel che ha elaborato la linea guida *Gravidanza fisiologica*⁸, nell'ambito delle attività dell' *Istituto Superiore di Sanità (ISS)*. Questo gruppo di esperti ha attribuito un diverso valore alla relazione lineare osservata nello studio HAPO fra aumento della glicemia materna e aumento della frequenza degli esiti primari considerati. Ha valutato gli esiti surrogati considerati nello studio di ridotta rilevanza clinica e osservato come questa strategia influenzi solo marginalmente gli esiti della gravidanza, dal momento che la maggior parte degli eventi avversi registrati nello studio si verifica nelle categorie a basso rischio. Ad esempio: il 78% delle donne con nati *large for gestational age* avrà un livello glicemico inferiore a quello scelto come *cut-off* da IADPSGCP per porre diagnosi di GDM⁹. Questo studio, inoltre, mostra che l' *indice di massa corporea* pregravidico è un fattore di rischio

più consistente della glicemia materna non solo per macrosomia e iperinsulinismo fetale, ma anche per pre-eclampsia⁹. In base a queste considerazioni e alle conclusioni della revisione sistematica⁴ il panel ha respinto l'ipotesi di uno screening universale di GDM e ha raccomandato invece lo screening selettivo delle gravide appartenenti a definiti gruppi di rischio (vedi riquadro a fianco)

Lo screening GDM nel contesto della medicalizzazione della nascita

Dopo un impegnato confronto, il panel ISS, AMD e SID raccomandano ora congiuntamente uno screening universale di T2D preesistente alla gravidanza e uno screening selettivo di GDM in definiti gruppi di rischio. Queste raccomandazioni si fondano su una condivisione del razionale e del valore della assistenza alla gravidanza fisiologica.

Screening e diagnosi di GDM costituiscono interventi di medicina preventiva, coinvolgono tutte le donne e, di conseguenza, devono dimostrare - come ogni altro intervento - di essere sicuri ed efficaci. Ma mentre la medicina terapeutica ha solo un obbligo di mezzi, la medicina preventiva ha un obbligo di risultato. Modificando la nostra assistenza in una direzione non rigorosamente valutata, introduciamo nella pratica interventi che non solo sono ingiustificati, ma che possono rivelarsi non sicuri¹⁰. È stato stimato che, applicando i criteri IADPSGCP, circa 18% delle donne in gravidanza¹¹ riceverebbero diagnosi di GDM; diventa quindi necessario considerare gli effetti negativi, in termini

di ansia materna, conseguenze sul futuro e follow-up medico, del classificare quasi una donna su cinque come una malata che necessita di un intervento, dietetico o farmacologico. I professionisti, inoltre, dovrebbero considerare i limiti di un approccio *glucocentrico* al diabete mellito gestazionale, poiché gli esiti avversi che si vogliono prevenire sono il risultato di un processo multifattoriale che - come viene illustrato in un altro intervento in questo stesso numero di ISF (vedi pag 124)- è poco probabile possa essere modificato da un singolo specifico intervento. Ma un altro elemento, oltre a questi esiti avversi associati a screening e diagnosi di GDM, deve essere considerato. Gravidanza e

parto sono un evento bio-sociale prima che medico e l'obiettivo dell'assistenza ostetrica sono una madre e un bambino in buona salute con il livello di intervento più basso compatibile con la sicurezza. Deve esserci una valida ragione per interferire con il processo fisiologico della gestazione, dal momento che la fiducia in se stessa, nelle proprie capacità, risorse e competenze è uno degli obiettivi di salute dell'assistenza in gravidanza¹².

Sulla base di queste considerazioni, lo screening selettivo ora raccomandato costituisce l'intervento che le conoscenze disponibili indicano come quello con il più favorevole rapporto benefici/danni.

CONDIZIONI DI RISCHIO PER GDM

A 16-18 settimane di età gestazionale, almeno una delle seguenti condizioni:

- diabete gestazionale in una gravidanza precedente
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 30
- riscontro, precedentemente o all'inizio della gravidanza, di valori di glicemia plasmatica compresi fra 100 e 125 mg/dl.

A 24-28 settimane di età gestazionale, almeno una delle seguenti condizioni:

- età ≥ 35 anni
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 25 kg/m²
- macrosomia fetale pregressa ($\geq 4,5$ kg)
- diabete gestazionale in una gravidanza precedente (anche se con determinazione normale a 16 - 18 settimane)
- anamnesi familiare di diabete (parente di primo grado con diabete tipo 2)
- famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete [Asia meridionale, in particolare India, Pakistan e Bangladesh; Carabi, per le donne di origine africana; Medio Oriente, in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano e Egitto]

Le raccomandazioni di ISS, AMD e SID sono disponibili alle pagine 169-73 della linea guida *Gravidanza fisiologica*, all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf

Una descrizione delle prove di efficacia su screening e diagnosi di GDM citate in questo articolo è disponibile in SaPeRiDoc, all'indirizzo: <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/577>

Bibliografia

1. RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2011. Scientific Advisory Committee. Opinion Paper 23. Diagnosis and treatment of gestational diabetes. London: RCOG Press.
2. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009; 373:1789-97.
3. Turok DK, Ratcliff SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003; 68:1769-72.
4. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c1395.
5. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002.
6. IADPSGCP, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-82.
7. Conferenza nazionale di consenso per raccomandazioni e implementazione delle nuove linee guida per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale (GDM). Testo integrale: <http://www.simel.it/notizie/documento-102873.pdf> (data di consultazione: 19-12-2012).
8. SNLG-ISS, Sistema Nazionale Linee Guida – Istituto Superiore di Sanità. 2011. Gravidanza fisiologica. Linea guida. Roma: ISS. Testo integrale: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf (data di consultazione: 19-12-2012)
9. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011; 54:480-6.
10. Long H. Diagnosing gestational diabetes: can expert opinions replace scientific evidence? *Diabetologia* 2011; 54:2211-3.
11. Moses GR. New consensus criteria for GDM. *Diabetes Care* 2010; 33:690.
12. WHO. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. 1996. Care in Normal Birth. Practical guide. WHO/FRH/MSM/96.24. Geneva: WHO. Testo integrale: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/MSM_96_24_/en/index.html (data di consultazione: 19-12-2012).

L'intervento educativo dietetico in gravidanza: riduce l'eccessivo aumento ponderale e l'incidenza di intolleranza glucidica ma non la ricorrenza di macrosoma

Lo studio

Walsh JM, et al. Low glycaemic index diet in pregnancy to prevent macrosomia (ROLO study): randomised controlled trial. *BMJ* 2012 Aug 30;345:e5605. doi: 10.1136/bmj.e5605

Obiettivo

Trial controllato randomizzato (RCT) per valutare se l'adozione di una dieta a basso indice glicemico in donne gravide, con precedente figlio macrosoma ma senza pregresso diabete gestazionale, riduce il rischio di avere un secondo neonato macrosoma.

Metodo

Popolazione

800 donne secondigravide, alla prima visita prenatale presso la maternità dell'ospedale di Dublino (Irlanda) con precedente figlio macrosoma (definito come peso neonatale > 4 Kg). Escluse le donne con precedente storia di diabete gestazionale, qualunque altra patologia, in terapia farmacologica, incapaci di dare il consenso, di età inferiore ai 18 anni, con gravidanza multipla o dopo la 18° settimana di età gestazionale (SEG).

Intervento

Un incontro in piccoli gruppi (2-6 donne) di educazione dietetica della durata di due ore, guidato da una dietista mediamente a 16 SEG (SD 3.0). Contenuti dell'incontro: ali-

mentazione sana in gravidanza, piramide dei cibi, concetto di indice glicemico, raccomandazione di sostituire cibi ad elevato indice glicemico con cibi a basso indice. Non si raccomandava di ridurre l'introito calorico (dieta eucalorica); consegna di materiale scritto relativo all'indice glicemico dei cibi. A 28 SEG e a 34 SEG due nuovi incontri per rafforzare i concetti e rispondere ai dubbi delle donne. Donne incluse nel gruppo di intervento 394.

Controllo

Cure prenatali di routine. Donne incluse nel gruppo di controllo 406.

Outcomes/Esiti

Primari: peso neonatale. Frequenza di macrosomia.

Secondari materni: incremento di peso in gravidanza, intolleranza glucidica (GCT >7.8mmol/l), diabete gestazionale, indice glicemico della dieta, calorie e fibre assunte con la dieta, taglio cesareo, induzione di parto, emorragia del post-partum e lesione dello sfintere anale

Secondari feto-neonatali: parto pretermine (<37 SEG) e distocia di spalla.

Tempo

Arruolamento: Gennaio 2007 - Gennaio 2011.

Tabella. Esiti materni e neonatali, confronto fra 2 gruppi.

Esito	Intervento N= 372 (SD) [%]	Controllo N= 387 (SD) [%]	Differenza media (IC 95%)	P-value
Peso neonatale (g)	4034 (510)	4006 (497)	28.6 (-45.6, 102.8)	0.449
Aumento peso in gravidanza, 40 SEG (Kg)	12.2 (4.4)	13.7 (4.9)	-1.35 (-2.46, -0.24)	0.017
Differenza di peso rispetto alla gravidanza precedente (g)	-214.2 (541)	-250.8 (512)	-36.6 (-120.1, 46.9)	0.507
GCT a 28 SEG > 7.8 mmol/l	54/350 [15]	79/371 [21]		<0.05
Diabete gestazionale (Carpenter e Coustan)	7/350 [2]	9/371 [2]		>0.05
Diabete gestazionale (ADA)	12/350 [3]	18/371 [5]		>0.05
Induzione del parto	65/350 [18]	41/371 [11]		0.012

Risultati principali

Non è stata rilevata alcuna differenza in termini di frequenza di macrosoma (51% nei due gruppi) e di diabete gestazionale (2% nei due gruppi). Le donne nel gruppo intervento hanno avuto un incremento di peso significativamente minore, anche dopo aver controllato per peso iniziale, una minor frequen-

za di intolleranza glucidica, indice glicemico dietetico più basso, maggior consumo in fibre, minor assunzione di calorie. Nessuna differenza in termini di frequenza di taglio cesareo, emorragia del post-partum, lesioni dello sfintere anale, neonati pretermine e distocia di spalla. Nel gruppo intervento si è avuto un numero significativamente più elevato di induzioni di parto.

Conclusioni

In donne gravide con precedente macrosoma, ma senza pregresso diabete gestazionale, un intervento educativo di tre incontri in piccoli gruppi unitamente alla consegna di materiale scritto è efficace nel modificare la dieta, riducendo l'aumento eccessivo di peso, ma non ha alcun impatto su esiti clinicamente rilevanti per la madre e il feto.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: calcolo del campione ben descritto. Randomizzazione adeguata, tramite sequenza generata da computer, racchiusa in buste opache chiuse (allocation concealment adeguato). I criteri di inclusione ed esclusione sono chiari; la definizione di macrosoma differisce però da quella indicata dal Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (> 4.5 Kg). È possibile che l'utilizzo di criteri di inclusione non stringenti abbia determinato una diluizione dell'effetto dell'intervento. Contaminazione fra i gruppi improbabile, come evidenziato dagli esiti intermedi misurati (quota di fibre e carico glucidico assunto nei due gruppi significativamente differente). È possibile che la tempistica dell'intervento (primo incontro a 16 SEG) sia in parte responsabile della non evidenza di un effetto. Non viene fornita una spiegazione dell'associazione fra dieta a basso indice glicemico e

maggiore frequenza dell'induzione del parto, così come non viene dichiarato se i professionisti che assistevano il parto erano a conoscenza del gruppo di intervento assegnato. L'eventuale mancanza di cecità dei professionisti potrebbe essere responsabile dell'associazione osservata: sicuramente, per la natura stessa dell'intervento, le donne non erano cieche rispetto al gruppo di randomizzazione.

Trasferibilità

Popolazione studiata: le donne selezionate per questo studio hanno una età media (32 anni) simile a quella delle donne secondigravide che partoriscono in regione Emilia-Romagna (33 anni). Hanno però un minor tasso di abitudine al fumo (4% versus 17%) e un'età alla prima visita prenatale più tardiva (16 SEG versus 8 SEG) [dati tratti da: La nascita in Emilia-Romagna, 8° rapporto CeDAP]. Mancano altri dati per descrivere e comparare meglio la popolazione arruolata in questo studio con la popolazione di donne che afferiscono ai servizi dell'Emi-

lia Romagna. È possibile che alcune significative differenze fra le due popolazioni siano comunque presenti.

Tipo di intervento: se l'intervento venisse implementato al fine di ridurre l'eccessivo aumento di peso in gravidanza, indipendentemente dall'effetto sul rischio di macrosoma e di altri esiti negativi del parto come la distocia di spalla e il taglio cesareo, se ne dovrebbe valutare la fattibilità. Pur non trattandosi di un trattamento a elevata complessità, il numero di incontri (tre sessioni di due ore l'una), il numero limitato di donne che vi partecipa ogni volta (2-6 donne) e la necessità di una dietista a conduzione degli incontri, potrebbe renderne difficile l'implementazione. D'altro canto il numero di donne con precedente macrosoma è piuttosto ridotto, considerando che in Emilia Romagna circa 7% dei neonati ha un peso > 4 Kg e le donne multipare sono il 46% del totale.

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio suggerisce che l'associazione nota fra l'aver avuto un precedente figlio nato macrosoma e l'aumentato rischio di averne un secondo, e di questo esito con altre variabili quali l'eccessivo aumento di peso materno, il diabete gestazionale e l'obesità materna, non sembra essere modificabile con un intervento dietetico in gravidanza. È possibile che il rischio di avere un neonato macrosoma in una donna senza diabete gestazionale dipenda da fattori genetici e quindi non modificabili. L'intervento dietetico in questi casi, pur riducendo l'aumento di peso della madre, non ha alcun impatto sul peso del neonato né sugli altri esiti materno-neonatali legati al parto.

Altri studi sull'argomento

Diversi studi hanno rilevato un'associazione fra eccessivo aumento di peso in gravidanza, diabete gestazionale e neonato macrosoma. In particolare lo studio HAPO ha identificato un aumento del rischio di macrosoma nei neonati di donne con diabete gestazionale (OR: 1.30; IC 95%: 1.32-1.44)¹ e nelle donne obese (OR: 3.52; IC 95%: 2.48-5.00)². Una revisione sistematica di RCT e studi osservazionali ha incluso 8 studi: due trial indicano che la dieta a basso indice glicemico in gravide sane si associa a ridotto rischio di neonati di peso elevato per l'età gestazionale (LGA), uno studio riporta un aumentato rischio di nati piccoli per età gestazionale (SGA). Tre studi condotti invece in gravide con diabete gestazionale suggerirebbero un effetto protettivo della dieta a basso indice glicemico rispetto al rischio di LGA. La revisione sistematica conclude raccomandando la dieta a basso indice glicemico nelle donne con diabete gestazionale, ma non nelle donne con gravidanza fisiologica in assenza di prove sufficienti³. Un successivo RCT di modeste dimensioni (99 donne arruolate) ha valutato l'effetto di una dieta con basso indice glicemico rispetto ad una dieta definita tradizionale con elevato contenuto di fibre in donne gravide con diabete gestazionale: nessuna differenza è stata rilevata nei due gruppi in termini di target di indice glicemico raggiunto, peso neonatale, frequenza di macrosoma, altri esiti neonatali, frequenza di donne trattate con insulina⁴.

Referenze

1. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002
2. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010;117:575-84
3. Louie JC, et al. Glycemic index and pregnancy: a systematic literature review. *J Nutr Metab* 2010;2010:282464
4. Louie JC, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of a low-glycemic index diet on pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:2341-6

Cancro prostatico in maschi sani trattati con vitamina E: quando la prevenzione con una “banale” vitamina... aumenta il rischio

In un'epoca di forte (ulteriore) contrazione delle risorse destinabili all'assistenza sanitaria si accentuano le divergenze tra i fautori di un modello di assistenza essenziale mirato a risolvere problemi rilevanti ed i sostenitori della medicina preventiva, soprattutto se basata su interventi semplici. Tra questi interventi “semplici” l'impiego di vitamine rappresenta certamente un argomento ricorrente, anche se controverso, e oramai oltre il confine degli interventi della sanità pubblica e quindi gravante sulle tasche dei cittadini. Proprio per questo motivo può accadere che un cittadino (non un “paziente”) raggiunto dall'onda mediatica che resta travolgente anche in momenti di crisi, si trovi a domandare al proprio medico di famiglia un parere su uno di quei prodotti che “dovrebbero far bene, non è certo, ma almenomale non fanno...”

Contribuiscono a dare buoni argomenti per una risposta i dati definitivi dello studio SELECT¹, uno studio recente anche se non recentissimo, che ancora una volta sottolineano il rischio della cosiddetta “Medicina Preventiva” e la necessità di dati chiari ed affidabili (più che di semplici speranze) nell'area della prevenzione primaria, cioè quella dedicata a persone di base in buona salute.

Le premesse

L'interesse per la vitamina E come fattore preventivo nei confronti del cancro prostatico è iniziato con lo studio ATBC dove era emersa una riduzione del 35% del rischio (esito secondario) nei fumatori trattati con tocoferolo e carotene².

Un'analisi dei dati raccolti con lo studio CARET aveva mostrato nei pazienti affetti da carcinoma prostatico livelli di alfa-tocoferolo inferiori rispetto ai soggetti di con-

trollo che non avevano sviluppato la malattia³.

Studi in vitro avevano mostrato una azione sinergica tra selenio e vitamina E su linee cellulari di cancro prostatico⁴.

Lo studio

Klein EA et al. Vitamin E and the risk of prostate Cancer. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-1556.

Obiettivo

Valutazione del potenziale effetto protettivo della somministrazione di Vitamina E e di Selenio nei confronti del carcinoma prostatico in uomini in buona salute.

Metodi

La lettura della sezione consente di esprimere un giudizio metodologico favorevole.

Lo Studio SELECT

Tipologia di Studio	
Studio multicentrico fattoriale randomizzato controllato in doppio cieco	
Popolazione	53.533 maschi adulti di età superiore a 55 anni (50 anni se di razza nera) reclutati in Canada, Stati Uniti e Puerto Rico. PSA < 4 ng/mL, esame digitale non sospetto per carcinoma.
Intervento/ Controllo	Somministrazione randomizzata di - 400 UI/die di vitamina E + placebo per selenio (8.737) oppure - seleniometionina per 200 mcg di selenio/die + placebo per vitamina E (8.752) oppure - selenio + Vitamina E (8.702) oppure - doppio placebo (8.696).
Outcomes/ esiti	Esito principale: Incidenza di carcinoma prostatico.
Tempo	Dopo la valutazione dell'esito principale alla fine del periodo d'intervento decretata dal Comitato di controllo nel 2008, i partecipanti sono stati rivalutati regolarmente sino al 2011 per un minimo di 7 ed un massimo di 11 anni.

La tipologia fattoriale del disegno dello studio consente di valutare due diversi interventi e la possibile interazione tra essi.

La numerosità dei campioni è stata correttamente dimensionata all'incidenza del carcinoma prostatico nelle fasce di età studiate. La cecità è stata conseguita con modalità idonee. Il tempo di follow-up si è rivelato idoneo per l'identificazione di differenze statisticamente significative. L'esito principale è oggettivo ed assolutamente rilevante.

La popolazione arruolata è quella "apparentemente sana" che normalmente assume integratori: le dosi di micronutrienti adottate corrispondono a quelle generalmente contenute nei prodotti di associazione multicomponenti, in vendita anche in Italia.

Lo studio è stato interrotto anzitempo, dopo un tempo di osservazione mediano di 5,5 anni, poiché sono stati evidenziati 473 casi di cancro nel gruppo trattato con vitamina E (HR 1.13; 99% CI, 0.95-1.35) contro 416 nei trattati con placebo, 432 col solo selenio e 437 con selenio e vitamina

E. L'incremento osservato non ha raggiunto la significatività statistica ma ha convinto il Comitato di controllo dalla impossibilità di ottenere risultati favorevoli continuando la sperimentazione per cui il trattamento è stato sospeso. Nella stessa analisi è emerso un rischio aumentato di diabete mellito di tipo 2 nel gruppo trattato con selenio⁵.

Dopo l'interruzione dei trattamenti avvenuta nel 2008, nel monitoraggio sino al 2011 sono stati

registrati 521 nuovi casi di carcinoma prostatico.

Il numero complessivo di casi di carcinoma prostatico riscontrato nel gruppo trattato con doppio placebo è stato di 529 mentre nel gruppo trattato con vitamina E i casi individuati sono stati 620 (+17%) con un rischio significativamente superiore a quello evidenziato nel gruppo trattato con placebo.

In tabella è riportato il dettaglio dei risultati col rischio relativo (RR) per l'esito principale stimato per i 4 gruppi studiati.

Riflessioni

Le premesse per attendersi un esito favorevole dallo studio c'erano tutte: da studi epidemiologici e preclinici il selenio e la vitamina E potevano esercitare un ruolo protettivo nei confronti dei fattori causali del cancro prostatico⁽²⁻⁴⁾ e da una attenta analisi dei dati della letteratura erano state individuate dosi e formulazioni dei due micronutrienti, idonee per indurre l'effetto atteso⁶.

I dati dello studio SELECT, fotografati nel 2008 dopo una mediana di 5,5 anni di trattamento, hanno inaspettatamente mostrato una tendenza (seppur non significativa) all'incremento del rischio nei pazienti trattati con vitamina E, per cui il Comitato di Controllo per la sicurezza dello studio ne ha

Lo Studio SELECT: I risultati

Trattamenti	N. casi carcinoma prostata/ soggetti studiati	HR (IC 99%) vs. placebo + placebo
Placebo + placebo	529 / 8.696	/
Vitamina E 400 UI/die	620 / 8.737	1.17 (1.004 - 1.360)
Selenio 200 mcg/die	575 / 8.752	1.09 (0.93 - 1.27)
Selenio 200 mcg + vitamina E 400 UI / die	555 / 8.702	1.05 (0.89 - 1.22)

decretato l'interruzione mentre gli esiti continuavano ad essere monitorati⁵.

L'aumento del tempo di osservazione oltre la sospensione dei trattamenti ha permesso di valutarne gli effetti per un tempo più congruo per identificare gli effetti sui processi di oncogenesi, per definizione molto lenti. Ciò ha consentito la registrazione di un numero di eventi oltre la soglia critica della significatività statistica non raggiunta dopo "solo" 5,5 anni.

Questo rilievo sottolinea - anche per il futuro - l'importanza di follow-up di adeguata durata, per individuare gli esiti di processi lenti che possono trovare espressione anche dopo la sospensione dei

trattamenti.

L'associazione con selenio sembra stemperare l'aumento di rischio legato alla vitamina D, ma non sono formulabili ipotesi per spiegare questa "protezione".

Le divergenze tra i risultati dello studio SELECT e quelli favorevoli sulla prostata ottenuti nello studio ATBC, possono essere motivate da differenze tra le popolazioni (nello studio ATBC erano fumatori ad alto rischio per cancro polmonare) e dal fatto che lo studio SELECT individuava il cancro prostatico come esito primario ed era disegnato per questo scopo sia come indagini rivolte alla identificazione della malattia che come dimensione del campione studiato.

Conclusioni

Il numero e l'importanza degli eventi riscontrati, assieme ai risultati sfavorevoli evidenziati in passato per esiti rilevanti^{2,7} è tale da non ammettere spazi per un trattamento preventivo con vitamina E. I risultati dello studio SELECT si allineano con quelli di numerosi altri trials che - pur basandosi su ragionamenti corretti derivanti da studi epidemiologici od osservazionali - giungono ad esiti deludenti ed inquietanti, come se esistesse un gap di non conoscenza da superare prima di esporre popolazioni numerose ad interventi preventivi, la cui innocuità non è stata accertata.

Bibliografia

1. Klein EA et al. Vitamin E and the risk of prostate Cancer. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) *JAMA* 2011;306:1549-1556
2. The α -Tocopherol β -Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and β -carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-1035.
3. Goodman GE et al. The association between lung and prostate cancer risk and serum micronutrients: results and lessons learned from CARET. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003; 12: 518-526.
4. Venkateswaran V et al. Synergistic effect of vitamin E and selenium in hu-

- man prostate cancer cell lines. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 54-56.
5. Lippman SM et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301 (1):39-51.
6. Lippman SM et al. Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 94-102
7. Omenn GS et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1550-1559.

Pronti per un mondo senza antibiotici?

Il caso della *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi

***Klebsiella pneumoniae*: quali infezioni**

La *Klebsiella pneumoniae* è un batterio Gram-negativo che causa diversi tipi di infezioni correlate all'assistenza, quali polmonite, sepsi, infezioni del sito chirurgico e infezioni urinarie. Fa parte del vasto gruppo degli enterobatteri insieme ad altri microrganismi molto noti come *Escherichia coli* e *Salmonella*. La *Klebsiella* si trova abitualmente nell'intestino umano senza dar luogo a malattia. Infatti, le persone in buona salute normalmente non sviluppano infezioni causate da questo microrganismo mentre risultano a rischio le persone debilitate o esposte a dispositivi medici invasivi.

***Klebsiella pneumoniae*: la resistenza agli antibiotici**

La *Klebsiella* ha progressivamente sviluppato resistenze a molti antibiotici e, recentemente, anche ai carbapenemi (imipenem, meropenem ed ertapenem) che vengono utilizzati in ospedale per trattare infezioni gravi. La resistenza ai carbapenemi è dovuta prevalentemente alla produzione di enzimi capaci di idrolizzare questi antibiotici, detti appunto carbapenemasi. Le *Klebsielle* che hanno acquisito la capacità di produrre carbapenemasi sono sempre resistenti a molti altri antibiotici oltre i carbapenemi e lasciano quindi pochissime opzioni terapeutiche ai clinici.

Cosa potrebbe accadere

La resistenza ai carbapenemi di *Klebsiella pneumoniae* rappresenta già un problema di salute pubblica ma rischia di trasformarsi in una minaccia non più controllabile se le carbapenemasi diventeranno frequenti in altri enterobatteri come *Escherichia coli*, che hanno un ruolo centrale nella patologia umana. Un altro aspetto da sottolineare è la potenziale diffusione della *Klebsiella* resistente ai carbapenemi in ambito territoriale. Sebbene infatti questo problema riguardi ancora in modo preponderante le strutture ospedaliere, sono in aumento i pazienti colonizzati o infetti osservati nelle strutture residenziali e in altri ambiti territoriali. Questi elementi evidenziano ulteriori rischi di aggravamento del problema e acuiscono quindi l'urgenza di intervenire efficacemente per contenerne la portata. Inoltre, la situazione sul versante della produzione di nuovi antibiotici non appare incoraggiante; la ricerca farmacologica in questo settore ha subito infatti un notevole rallentamento negli ultimi anni e non riserva, almeno per il futuro prossimo, grandi sorprese.

Gli interventi efficaci

Vista l'attuale situazione, le misure di controllo, insieme all'uso attento degli antibiotici, rappresentano lo strumento principale per contenere l'impatto sulla salute determinato da *Klebsiella* resistente ai carbapenemi e per limitare l'emergere di nuove

resistenze e l'ulteriore diffusione di quelle già esistenti.

Le misure per contrastare la diffusione delle *Klebsielle* e degli altri batteri multiresistenti sono rappresentate dall'applicazione sistematica, nell'assistenza a pazienti colonizzati o infetti, delle precauzioni standard (in particolare l'igiene delle mani)

Che cosa è importante sapere

- A partire dal 2010 si è diffusa in Italia la *Klebsiella pneumoniae* resistente a quasi tutti gli antibiotici compresi i carbapenemi, fondamentali per la terapia delle infezioni gravi.
- La letalità nei pazienti infetti è molto elevata (può arrivare al 70% nei pazienti immunodepressi con infezioni invasive).
- La trasmissione avviene prevalentemente in ospedale, ma possono essere coinvolte anche strutture residenziali per anziani.
- La diffusione si può contrastare con l'adozione di misure rigorose per interrompere la trasmissione (igiene delle mani, precauzioni da contatto, ecc.) e con l'uso responsabile degli antibiotici, come testimoniato dal programma regionale di intervento dell'Emilia-Romagna avviato nel Luglio 2011.

Programma di intervento nella Regione Emilia-Romagna

Nel 2011 la Regione ha attivato un sistema di sorveglianza e controllo della *Klebsiella pneumoniae* e degli altri enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Il programma è stato coordinato dalla Agenzia sanitaria e sociale regionale e ha visto l'attiva partecipazione dei servizi dell'Assessorato delle politiche per la salute e di tutte le Aziende sanitarie della Regione. L'impatto delle misure di controllo appare positivo ed è caratterizzato da un rallentamento della diffusione di questi microrganismi dopo la pubblicazione delle raccomandazioni regionali (estate 2011) testimoniato sia dall'andamento della prevalenza (casi già noti e casi nuovi) che dell'incidenza (solo casi nuovi) (Figura 1 e Figura 2).

A tale scopo si può far riferimento alle linee di indirizzo disponibili on-line (Gagliotti C et al 2011; Ragni P et al 2011 - http://assr.regione.emilia-romagna.it/assr/it/Indice_A...Z/C/carbapenemasi).

e di misure specifiche di controllo (precauzioni da contatto). È inoltre indispensabile ricercare attivamente i pazienti colonizzati mediante un esame microbiologico mirato effettuato su tampone rettale o feci, ove indicato. I pazienti colonizzati, pur non presentando sintomi, sono infatti il principale serbatoio di infezione.

È inoltre indispensabile ridurre l'uso non necessario di tutti gli antibiotici e in particolare dei carbapenemi. In Emilia Romagna, mediamente l'uso di antibiotici in ospedale è ancora eccessivo, anche se si sono registrate esperienze positive di riduzione.

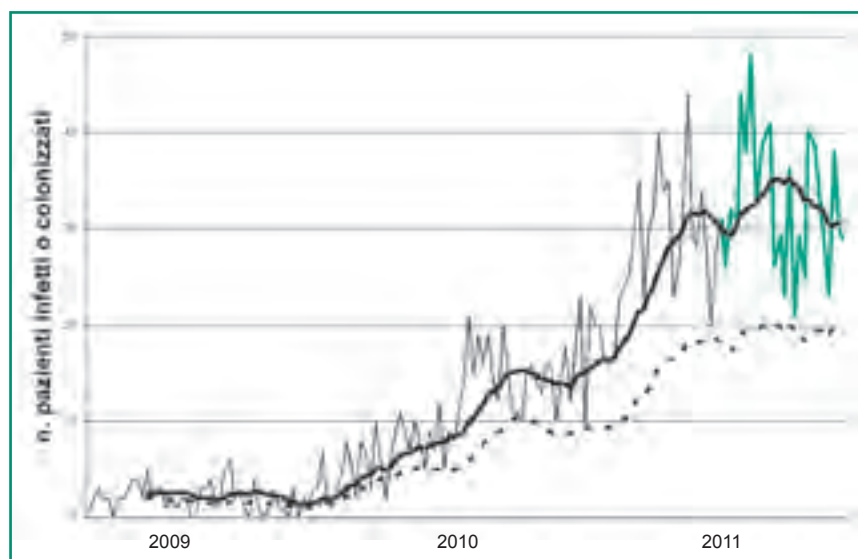
Conclusioni

La diffusione di questo nuovo enterobatterio multiresistente rappresenta una reale minaccia per la salute pubblica. È possibile contrastarne la diffusione, ma per raggiungere questo obiettivo è necessario l'impegno di tutti, in ospedale e negli altri ambiti assistenziali compresi quelli territoriali.

Bibliografia

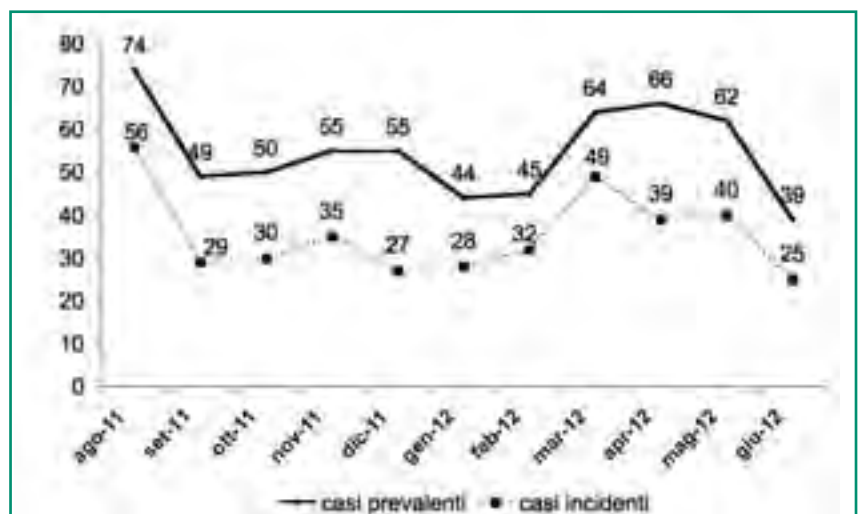
1. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H and Pittet D, for the Participants of the 3rd World Healthcare-Associated Infections Forum. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2012, 1:1-13.
2. Gagliotti C, Cappelli V, Carretto E, Pan A, Sarti M, Suzzi R, Tura GA, Moro ML. Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie. Bologna, ASSR, 2011. (indirizzo web)
3. Gagliotti C, Moro ML. Controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi in Emilia-Romagna 2011-2012. Bologna, ASSR, 2012. (indirizzo web)
4. Ragni P, Gagliotti C, Brambilla A, Moro ML. Indicazioni pratiche per la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi in Sanità Pubblica e nel territorio: strutture socio-sanitarie, residenze private. Bologna, ASSR, 2011.

Figura 1 – Andamento dei casi di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi: isolati da tutti i materiali biologici (Emilia-Romagna, 2009-2011) (la linea verde corrisponde alla fase post-intervento)



Linea continua: numero di casi prevalenti per settimana; **in verde secondo semestre 2011**
Linea continua in neretto: numero di casi prevalenti per settimana (medie mobili)
Linea tratteggiata in neretto: numero di casi incidenti per settimana (medie mobili)

Figura 2 – *Klebsiella pneumoniae* con conferma di produzione di carbapenemasi: casi prevalenti e casi incidenti in 5 aziende della Regione Emilia-Romagna, isolamento da tutti materiali esclusi i tamponi rettali: (periodo 08/2011 – 06/2012)



Note informative commentate per i medici di medicina generale

A cura del Comitato di Redazione del Gruppo di Lavoro sull'Uso dei Farmaci della AUSL di Reggio Emilia*

Le Note commentate che seguono sono state elaborate da un gruppo interdisciplinare all'interno del quale trovano larga rappresentanza medici di medicina generale e pediatri. Vengono pubblicate in modo cumulativo per ragioni redazionali, ma sono state singole tappe informative rivolte ai MMG di Reggio Emilia all'interno di un percorso svolto nei primi 6 mesi del 2011. Non si tratta di un aggiornamento dello stato delle conoscenze né il punto di vista della medicina generale su un argomento clinico-assistenziale d'attualità o dibattuto nella letteratura scientifica. L'originalità di queste Note risiede nel modo con cui un gruppo di MMG percepisce e affronta i problemi aperti che emergono dall'incrocio critico tra i dati di mercato, la promozione delle ditte produttrici e i risultati degli studi. Le motivazioni che di volta in volta hanno sotteso la scelta del tema provenivano da fattori contingenti locali o da iniziative/progetti specifici.

Un calcio all'osteoporosi

In una precedente nota si confermeva l'efficacia della somministrazione di vitamina D a dosi di 700-800 UI/die nel ridurre il rischio di fratture soprattutto in popolazioni oltre i 70 anni e/o ricoverate in case di riposo. Ma la vitamina D da sola non basta. L'aggiunta di calcio ne aumenta l'efficacia preventiva. In prevenzione primaria, l'associazione di calcio (1.000-1.200 mg/die in due dosi frazionate) alla vitamina D (800 UI/die) negli anziani istituzionalizzati e in prevenzione secondaria, nelle donne in post-menopausa con pregressa frattura in trattamento con bifosfonati, migliora i risultati nella riduzione delle fratture. Il modo ottimale per garantire un adeguato introito di calcio è quello

di assumerlo con gli alimenti. Tuttavia, poiché non sempre è facile/possibile raggiungere questi livelli di calcio con la dieta, si deve ricorrere agli integratori. In termini di sicurezza, ad oggi non esistono evidenze consolidate che la somministrazione di integratori di calcio aumenti gli eventi cardiovascolari, in particolare l'infarto miocardico. Le varie organizzazioni/agenzie sanitarie, con piccole differenze, raccomandano un apporto giornaliero minimo di 1.200 mg di calcio nelle donne dopo i 50 anni e negli uomini ultra 79enni, anche se dati recenti indicano che per ridurre il rischio di osteoporosi o di avere fratture sarebbero sufficienti 700-750 mg/die di calcio. Per

raggiungere l'obiettivo di 1.200 mg di calcio al giorno, in alternativa alla somministrazione addizionale di calcio sotto forma di supplementi, molti autori suggeriscono la sola dieta, con una preferenza per la fonte alimentare. Alcuni sostengono la necessità dell'assunzione di una buona quantità di latte e formaggi e pongono l'attenzione sulla scarsa biodisponibilità del calcio negli alimenti vegetali a livello di assorbimento intestinale, per la presenza di ossalati e fitati. Altri preferiscono fonti alternative (legumi, ortaggi, frutta secca) e pesce perché le altre proteine animali provocherebbero un aumento delle perdite di calcio urinario (acidificherebbero maggiormente il sangue costringendo

*Corrado Busani, Corrado Chiari, Daniela Davoli, Alessandra Ferretti, Tiziano Ferretti, Alberto Gandolfi, Andrea Gigliobianco, Bettina Marconi, Mauro Miselli, Alessandro Navazio, Morena Pellati, Daniela Riccò, Mario Viaroli

gendo l'organismo a tamponare il pH acido con la liberazione di sali basici di calcio dalle ossa). Sostengono inoltre che non esistono prove convincenti a favore del consumo di latticini in età adulta avanzata nella prevenzione delle fratture e che diete ricche di formaggi e carne sono ipersodiche e quindi favorevoli un ulteriore aumento della calciuria (oltre i normali 300 mg/die). Allo stato attuale delle conoscenze, un'alimentazione varia e bilanciata rappresenta l'opzione più corretta. A questa si deve aggiungere l'attività fisica regolare. È importante infatti ricordare che la prevenzione della osteoporosi (e delle fratture) comincia da lontano, essendo correlata al raggiungimento di un elevato picco di massa

ossea fra i 25 e i 35 anni. L'accumulo di massa ossea è il risultato di un corretto stile di vita iniziato fin da giovani. In questa logica l'esercizio fisico a tutte le età è fondamentale quanto l'apporto di calcio nelle prime decadi di vita, poiché migliora la densità minerale ossea e, attraverso l'aumento del tono muscolare e dell'efficienza articolare, riduce il rischio di cadute. Queste, in età avanzata, costituiscono la causa più importante di frattura di femore e la loro prevenzione è più importante della prevenzione dell'osteoporosi stessa. A tale proposito è accertato che la densità minerale è solo una delle componenti della qualità dell'osso insieme alla microarchitettura, alla omogeneità della

mineralizzazione, alla presenza di microfratture.

Restano aperti interrogativi sulla densitometria (MOC-DEXA) poiché misura un end point surrogato e sul suo valore predittivo reale in relazione alla comparsa di fratture; quanto alla entità nosologica della osteopenia o pre-osteoporosi: è già patologia o solo un "rischio di avere un rischio"?

Certamente giocano un ruolo negativo l'anamnesi di pregresse fratture vertebrali, terapie steroidee croniche, menopausa prima dei 45 anni, età >65 anni, celiachia e malassorbimenti intestinali, tabagismo, elevato consumo di alcool, dimagrimenti importanti con amenorrea nelle adolescenti.

Statine e rischio di diabete

Le statine rappresentano farmaci essenziali nei pazienti che hanno avuto un infarto miocardico o un ictus e in prevenzione primaria nei soggetti con alto profilo di rischio cardiovascolare (>20%). Negli ultimi anni, tuttavia, evidenze crescenti hanno prima sollevato il dubbio e poi documentato chiaramente che le statine possono aumentare il rischio di diabete di tipo 2. La prima dimostrazione di un rapporto causale tra statine e diabete di nuova insorgenza è apparsa nel 2008 con lo studio JUPITER in cui la rosuvastatina (20mg/die) veniva confrontata con placebo in oltre 17.000 soggetti senza coronaropatia, ma con alti livelli di proteina C. Dopo 2 anni,

nel gruppo di intervento si era osservata una maggiore incidenza di diabete rispetto al gruppo di controllo¹. Dopo lo studio JUPITER, la relazione tra statine e diabete è stata indagata da tre metanalisi che sono giunte a conclusioni simili²⁻⁴. Una in particolare, la più importante per numerosità di studi (13 RCT) e casistica (più di 91.000 pazienti arruolati), riporta un aumento del 9% del rischio di diabete³. Il periodo di osservazione medio è stato di 4 anni per cui appare ragionevole considerare questo arco temporale come tempo medio necessario per sviluppare nuovi casi di diabete. Tradotti in termini pratici, questi dati significano che ogni 255 pazienti

trattati con una statina per 4 anni si avrà un caso di diabete in più³. Uno studio recente, che ha interessato la coorte di oltre 153.000 donne americane in post-menopausa seguite dalla metà degli anni '90 nell'ambito del Women's Health Initiative, indica un incremento del rischio di diabete del 48% a 10 anni⁵. Il risultato va accettato come conferma dell'effetto diabetogeno delle statine, mentre l'entità della stima, trattandosi di uno studio osservazionale, appare poco attendibile. L'effetto diabetogeno è un effetto di classe, comune a tutte le statine. Le metanalisi in cui i pazienti sono stati stratificati per tipo di statina (atorvastatina, lovastatina, prava-

statina, rosuvastatina, simvastatina) non hanno rilevato differenze nell'incidenza di diabete tra le varie molecole^{2,3}. Dati analoghi vengono riportati per alte dosi di atorvastatina (80mg) e simvastatina (80mg)⁴.

I soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di diabete sono quelli con glicemia >100mg/dl, trigliceridi >150mg/dl, BMI>30 (fattori comunemente associati alla sindrome metabolica) e con storia di ipertensione arteriosa⁶. La coesistenza di alterata tolle-

ranza al glucosio, ipertrigliceridemia, obesità e ipertensione aumenta di 20 volte il rischio di diabete⁶. Le statine interferirebbero con il segnale insulinico direttamente o indirettamente, ma si ipotizza anche che l'infiammazione muscolare indotta dalle statine possa avere un effetto iperglicemizzante. La solidità dei dati ha spinto la FDA statunitense a emanare una nota di allerta e a citare lo sviluppo di diabete tra gli effetti indesiderati nel foglio illustrativo delle statine⁷.

Cosa cambierà in futuro?

Nulla in prevenzione secondaria, perché il beneficio del trattamento, inteso come rapporto tra morti evitate per effetti benefici e morti associate alle complicanze del diabete (a 10 anni) risulta nettamente superiore (da 74 a 171 volte) ai potenziali rischi di decessi indotti da diabete⁸. In prevenzione primaria, invece, l'utilizzo delle statine sembra comportare più rischi che benefici concreti e andrà attentamente valutato caso per caso.

Bibliografia

1. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
2. Rajpathak SN et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32:1924-9.
3. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375:735-42.
4. Preiss D et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556-64.
5. Culver AL et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172:144-52.
6. Waters DD et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1535-45.
7. FDA Drug Safety Communication (28/2/2012) www.fda.gov.
8. Battaglia A, Crisafulli C. Statine e diabete. www.dialogosulfarmaci.it (12/2012).

Amleto, chi lo capisce ? Non è il dubbio, ma la certezza che fa impazzire

(F. Nietzsche)

Il MMG, tra certezze (poche) e dubbi (molti), è abituato a mediare, modulare la propria azione tenendo conto del contesto e dei diversi valori in gioco, individuali e collettivi. Spesso il suo compito è complicato da indicazioni e limitazioni che, nate per agevolare il suo lavoro, in pratica lo rendono ancor più difficoltoso. Un esempio è la recente rivisitazione della nota 13 AIFA, la cui formulazione imperativa determina possibili conseguenze pesanti in ambito medico legale e relazionale.

Nella nota viene confermato un concetto ormai acquisito: l'approccio *treat-to-target*. Soprattutto in prevenzione secondaria, ma non solo, si ritiene che sia possibile ottenere un grande beneficio clinico riducendo il colesterolo LDL a valori molto bassi. Ciò significa anche un utilizzo del farmaco svincolato da concetti evidentemente "superati" come quello di ipercolesterolemia e anche una difficile sintesi tra teorica riduzione massimale dei rischi e sua realizzabilità terapeutica nella *real life*.

Per raggiungere i target proposti in **prevenzione secondaria** è infatti indispensabile un approccio intensivo, dato che la terapia standard, con i farmaci efficaci su *end point* clinici, ottiene i livelli raccomandati in circa il 50% dei pazienti. Raggiungere livelli di LDL ancora

minori richiede un aumento del dosaggio o l'aggiunta di un secondo farmaco, obiettivi non facilmente realizzabili, soprattutto negli anziani, in presenza di politerapie.

Tali raccomandazioni non sono peraltro esenti da criticità "di fondo", ad esempio l'assenza di studi disegnati per stabilire il livello target: in quelli esistenti infatti la randomizzazione ha riguardato la terapia, non i livelli di LDL, e l'associazione tra riduzione del colesterolo LDL e rischio CV deriva da analisi osservazionali estrapolate, post-hoc. Lo stesso apparentemente indiscutibile concetto del colesterolo LDL come target principale è messo in discussione, tanto che autorevoli esperti hanno inviato una lettera aperta agli estensori del prossimo aggiornamento delle linee guida americane (ATP IV), appartenenti ai National Institutes of Health, invitandoli ad abbandonare tale strategia.

I valori target in **prevenzione primaria** sono più facilmente raggiungibili, ma in questo caso sono inevitabili riflessioni di tipo diverso. La nota in oggetto si allinea alla tendenza attuale a realizzare una sorta di fusione delle strategie di prevenzione cardiovascolare basate sul basso e alto rischio, in particolare quando propone target di colesterolo LDL molto bassi in soggetti a rischio moderato-basso, con rischio di sovratrattamento. Tale approccio

si basa infatti su assunti non dimostrati e su obiettivi spesso incoerenti e confusi. Nonostante molte metaanalisi e singoli trial, esiste di fatto una sostanziale incertezza sull'efficacia delle statine sulla mortalità totale nei pazienti in prevenzione primaria. L'unica metaanalisi che ha completamente escluso i pazienti con anamnesi positiva per pregressi eventi cardiovascolari non ha dimostrato un rapporto significativo tra riduzione della colesterolemia e mortalità, ritenuta da molti l'evento più affidabile per valutare l'efficacia clinica di un farmaco in ambito cardiovascolare in quanto meno soggetta a distorsioni, ad esempio da "perdita di cecità". D'altro canto gli eventi non fatali hanno un impatto notevole sulla qualità di vita e sul *burden* assistenziale che ne consegue. Purtroppo se neppure per un parametro come la mortalità globale sono disponibili dati certi, per gli eventi non fatali la situazione è ancora più confusa. La mancanza di prove sulla efficacia delle statine in prevenzione primaria nei soggetti a rischio medio-basso dovrebbe stimolare ad investire maggiormente in strategie di popolazione, multifattoriali, non farmacologiche, anziché continuare ad abbassare le soglie di "tollerabilità" del rischio. L'efficacia clinica di alcuni dei farmaci proposti, ad esempio l'ezetimibe, non è peraltro ancora dimo-

IsF si trasforma

Una trasformazione importante di IsF: tutta aperta al futuro

Questo numero è l'ultimo di IsF nella veste, nel formato, nell'organizzazione editoriale e redazionale che lo hanno caratterizzato lungo 35 anni.

Dal prossimo numero, IsF uscirà - raggiungendo tutti i medici, ospedali e territoriali, della Regione Emilia Romagna, così come la rete degli abbonati antichi e nuovi - come espressione di un gruppo di lavoro che vedrà affiancarsi al nucleo storico della rivista (FCR, Istituto Mario Negri, Università di Perugia) l'Area Valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria Regionale.

Restano intatte le caratteristiche di fondo di indipendenza intellettuale ed operativa, sia da pubblicità-mercato che da organismi istituzionali. Si ampliano ed articolano le competenze, i punti di vista, gli interlocutori.

In tempi di crisi è una buona cosa investire in un futuro che non abdica a nulla dell'essenziale per essere più liberi, ed obbligati, ad innovare.

NOTIZIE AMMINISTRATIVE

Abbonamento annuo 6 fascicoli con periodicità bimestrale

ABBONAMENTO ANNO 2013 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

- Individuale cartaceo + online	€ 60,00
- Individuale solo online	€ 50,00
- Copia singola e/o arretrata individuale	€ 12,00
- Istituzionale cartaceo + online (Aziende, Farmacie, Biblioteche, ecc.)	€ 85,00
- Istituzionale solo online	€ 75,00
- Copia singola e/o arretrata istituzionale	€ 15,00
- Estero	€ 95,00

ACCESSO ONLINE ANNO 2013

Le chiavi di accesso sono nominali, è necessario abbinarle ad un indirizzo di posta elettronica ed hanno la stessa validità dell'annata editoriale.

L'abbonamento può essere sottoscritto con versamento sul c/c postale n. 11738424 o con invio di assegno bancario a: Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica Farmacie Comunali Riunite - via Doberdò n. 9 - 42122 Reggio Emilia o collegandosi al sito Internet delle Farmacie Comunali Riunite all'indirizzo www.informazionisuifarmaci.it

Fascicoli eventualmente non ricevuti, qualora richiesti entro 6 mesi dalla data di pubblicazione, verranno rispediti gratuitamente; oltre tale termine verrà applicato il costo di un singolo fascicolo.

La riproduzione totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati, pubblicati su *Informazioni sui Farmaci* deve essere preventivamente autorizzata dall'editore.

Nessuna parte della pubblicazione può, comunque, essere riprodotta od usata a scopo promozionale o pubblicitario.



Finito di stampare nel mese di Febbraio 2013 da Nerocolore di Correggio

In caso di mancato recapito restituire a
Farmacie Comunali Riunite - Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Il mittente si impegna a pagare le tasse dovute.

Euro 12,00

strata, come anche la sicurezza. Recenti studi evidenziano un effetto diabetogeno classe-specifico per le stesse statine, tanto che, soprattutto in prevenzione primaria e in soggetti ad alto rischio di sviluppare diabete, al loro utilizzo sembra associato un rapporto benefici/rischi sfavorevole.

L'attuale formulazione della nota 13 si basa sul punteggio SCORE, proposto dalle linee guida ESC/ASC, che stima il rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni su popolazioni a basso rischio. Sicuramente positiva la ricomparsa della valutazione probabilistica anziché "sommatoria", come nella precedente edizione della nota in oggetto, per la possibilità di graduare il livello di rischio. Peraltro, è difficile comprendere l'utilizzo di carte diverse da quelle del progetto CUORE, adoperate da anni e sviluppate sulla base di dati ottenuti sulla nostra popolazione.

La revisione viene giustificata dalla necessità di adeguamento alle ultime linee guida ESC/ASC ma poi queste non vengono seguite in molti punti, ad esempio dove ricordano l'importanza della flessibilità nella stratificazione, considerando fattori quali deprivazione, sedentarietà, obesità centrale. La mancata considerazione di tali parametri ha diverse giustificazioni, ad esempio

la correlazione della obesità con altri fattori di rischio, le difficoltà di standardizzare il livello di attività fisica, però una maggiore attenzione a tali fattori sarebbe utile, soprattutto quando si enfatizzano altri come i trigliceridi, non menzionati nelle tabelle di rischio, o le apoB, di cui non si conoscono i target di riferimento.

Non viene inoltre tenuto conto della possibile sopravvalutazione del rischio cardiovascolare negli anziani e della sottovalutazione nei giovani mentre nelle stesse linee guida europee si propongono tabelle *ad hoc* per la valutazione del rischio relativo.

La lettura della nota evidenzia inoltre altre criticità, alcune delle quali si presume vengano rapidamente individuate e corrette, ad esempio esistono ambiguità nella definizione e gestione del rischio "medio" (SCORE 1-5%), non contemplato nelle linee guida europee. In alcuni punti si propone il target LDL < 130, in altri sembra sia indicata solo la modifica dello stile di vita e la rivalutazione a 6 mesi. Le dislipidemie familiari vengono definite a volte a rischio moderato, alto in altre parti. Vengono utilizzati valori diversi rispetto alle linee guida ESC/EAS per la stratificazione del rischio in alto/molto alto (10-14% e >= 15% versus 5-10% e >= 10%).

Conclusioni

Queste considerazioni pongono seri dubbi sull'utilizzo "allargato" delle statine in prevenzione primaria indotto dalla nota e richiamano la necessità di soppesare con particolare attenzione reali benefici e possibili effetti indesiderati, anche culturali, quali la tendenza alla medicalizzazione e l'idea implicita che con una pillola si possa risolvere il problema del rischio cardiovascolare senza particolare impegno nel modificare lo stile di vita.

Tale incertezza decisionale provoca ulteriori criticità nella comunicazione con il paziente, in un ambito, quello cardiovascolare, il cui linguaggio è difficilmente condivisibile tra medico e paziente, perché basato su numeri mentre la maggioranza dei pazienti presenta un livello di alfabetizzazione matematica e statistica molto basso. Inoltre, mentre le persone malate richiedono in genere un intervento medico, nel caso di una condizione di rischio in prevenzione primaria l'intervento è in genere non sollecitato. Deve pertanto essere condiviso, ancora più che in presenza di malattia, con il paziente, correttamente informato.

Bibliografia

- NOTA 13 - Gazzetta ufficiale della repubblica Italiana Serie generale - n. 277 pag 84 e seguenti.
- Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets. An open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 2-5.
- Donzelli A. Statine inefficaci sulla mortalità totale in pazienti a rischio basso o medio. *Dialogo sui farmaci* 2012; 4: 173-74.
- Battaglia A. Statine e mortalità in prevenzione primaria. 4 metanalisi a confronto. *Dialogo sui farmaci* 2012; 2: 69-72.
- Ray KK et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention - a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1024-31.
- Therapeutics Initiative. April 2010. www.ti.ubc.ca/letter77.
- FDA Drug Safety Communications [2-28-2012] Important safety chan-

ges to cholesterol-lowering statin drugs www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm293101.htm.

- Battaglia A, Crisafulli C. Statine e diabete. Valutazione del rapporto rischio-efficacia. *Dialogo sui farmaci* 2012; 6: 264-66.

- Conroy RM et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003; 24, 987-1003.

- ESC/EAS 2011 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818.

- Il Progetto Cuore. Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari. www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp.