

# El Comprimido



Depòsit Legal PM-2460-2007

ISSN 1988-4176

IB-SALUT · Servei de Salut de les Illes Balears

## ÍNDEX

<b>EDITORIAL.....</b>	<b>1</b>
<b>FACTORS ESTIMULANTS DE L'ERITROPOESI I L'ANÈMIA EN PACIENTS ONCOLÒGICS: PRIMER DE TOT, PRUDÈNCIA ...</b>	<b>2</b>
<b>SELECCIÓ DE OPIOIDES: QUIN ÉS EL PAPER DEL FENTANIL EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC? .....</b>	<b>5</b>
<b>CONTROVÈRSIA: BETA-BLOQUEJANTS A LA HTA ESSENCIAL NO COMPLICADA ...</b>	<b>8</b>
<b>AVALUACIÓ DE RANIBIZUMAB .....</b>	<b>11</b>

## COMITÈ EDITORIAL

M <sup>a</sup> Victoria Álvarez	Gemma Melero
Fernando Becerril	Ana Padilla
M <sup>a</sup> Lluch Bennasar	Carmen Pata
Ignacio Blasco	Margarita Prats
Beatriz Calderón	Francesc Puigventós
Cecilia Calvo	Marta Rovira
Txema Coll	Sixto Ruiz
Angels Lladó	Aina Soler
Victor Llodrà	Montserrat Vilanova

## IMATGE DEL MES



La importància de les coses petites

## EDITORIAL

### MICROGESTIÓ DE LA PRESCRIPCIÓ: LA GESTIÓ A LA CONSULTA

La gestió de la prescripció farmacèutica és responsabilitat del conjunt del sistema sanitari, des de l'autorització i el finançament dels medicaments (macrogestió) a les decisions clíniques diàries (microgestió), passant per tots els elements de compres i suport assistencial (mesogestió). Cada nivell té la seva funció.

Els metges tenen un paper essencial en aquesta gestió. La prescripció farmacèutica és un element rellevant dins el procés assistencial; per tant, les decisions que es prenen diàriament a la consulta tenen repercussió tant en la salut dels pacients com en l'assistència sanitària i el consum de recursos.

L'objectiu de gestió del metge ha de ser l'ús racional del medicament, és a dir, emprar els millors medicaments, de la manera més indicada (qualitat), durant el temps necessari i amb la forma adequada (utilització) i amb el menor cost possible (eficiència).

Les eines essencials per a aquesta gestió són: la formació; les fonts de dades sobre medicaments i ajudes automatitzades en la prescripció; la col·laboració entre distints professionals (metges, farmacèutics, farmacòlegs, etc.); les guies de prescripció; els indicadors d'avaluació, i els sistemes de motivació/ incentiu. Aquestes eines estan implantades a la nostra comunitat, però constitueixen una línia estratègica continuar impulsant-les i perfeccionant-les.

Els professionals implicats en la microgestió són el metge, ja que és qui prescriu, i altres professionals que participen en el procés assistencial, com ara l'infermera (que té cura de l'educació sanitària sobre l'ús dels medicaments, de fer el seguiment sobre l'ús correcte i complet dels medicaments, de detectar-ne els efectes secundaris, etc) i els farmacèutics. La col·laboració entre els professionals dels diferents nivells (atenció primària, hospitalària i sociosanitària) és essencial per assolir la continuïtat del procés assistencial i dels tractaments. També la col·laboració amb els farmacèutics comunitaris és un element important per promoure l'ús racional dels medicaments.

Per tant, la microgestió de la prescripció és un camp d'actuació propi dels sanitaris. Només si es desenvolupa adequadament -i alhora que els altres nivells de gestió- s'assoliran millores en la salut de la població, en el procés assistencial i en el control i l'adequació dels recursos utilitzats pel sistema sanitari.

Comitè Editorial

## FACTORS ESTIMULANTS DE L'ERITROPOESI I DE L'ANÈMIA EN PACIENTS ONCOLÒGICS: PRIMER DE TOT, PRUDÈNCIA

L'aparició d'anèmia en els pacients amb càncer és molt freqüent i d'origen multifactorial. Entre els factors desencadenants destaquen l'ús de teràpies mielosupressores -com la quimioteràpia (QT) o la radioteràpia (RT)-, les deficiències nutricionals, les hemorràgies, la infiltració del tumor a la medul·la òssia o l'anèmia associada a una malaltia crònica. Fins a l'aparició dels factors estimulants de l'eritropoesi (FEE) -en concret, l'eritropoetina recombinant-, les transfusions han constituït el tractament d'elecció. L'eficàcia dels FEE ha estat posada de manifest en diferents assaigs clínics, en què les variables utilitzades han estat l'increment dels nivells d'hemoglobina (Hb) o la disminució dels requeriments transfusionals. Tanmateix, des de fa uns quants anys diversos estudis han comunicat dades sobre la possible incidència negativa dels FEE en variables com la progressió tumoral o la supervivència global. Els receptors dels FEE poden expressar-se sobre la superfície d'una varietat de cèl·lules tumorals, per la qual cosa hi ha la possibilitat que els FEE puguin estimular el creixement tumoral. De la mateixa manera, el risc tromboembòlic sembla estar incrementat en els pacients tractats amb FEE.

L'any 2003, l'estudi BEST (*Breast Cancer Erythropoietin Trial*), en pacients amb càncer de mama metastàtic que reben una primera línia de QT, va ser interromput inesperadament quan s'hi va observar una major mortalitat en el grup de pacients aleatoritzat a eritropoetina  $\alpha$  respecte del placebo. En aquest estudi la variable principal era la supervivència global a un any i l'objectiu era mantenir la Hb entre 12 i 14 g/dl. Aquest assaig va ser finalment publicat l'any 2005. Posteriorment, l'estudi ENHANCE en pacients amb càncer de cap i coll avançat sotmesos a RT va mostrar com els pacients tractats amb eritropoetina  $\beta$  corregien l'anèmia, encara que presentaven una supervivència lliure de progressió i una supervivència global pitjor que la del grup del placebo. Un any després, la comunicació de les primeres dades de l'assaig RTOG 99-03 (publicat finalment el 2007), també en pacients amb càncer de cap i coll als quals es va aleatoritzar per rebre RT tota sola o associada a l'eritropoetina  $\alpha$ , va menar a tancar l'estudi prematurament a causa d'una tendència negativa en la supervivència global del grup de pacients tractats amb eritropoetina. Basant-se en aquestes dades, el maig de 2004 la FDA (*Food and Drug Administration*) va considerar necessari dur a terme nous assaigs clínics dissenyats específicament per confirmar aquestes dades negatives.

El març de 2007, com a conseqüència de l'aparició de noves dades la FDA va decidir incloure advertiments i precaucions a la fitxa tècnica dels FEE recomanant ajustar-ne la dosi per tal de mantenir concentracions d'Hb no superiors a 12 g/dl. Aquestes precaucions s'han consolidat en revisions posteriors de la FDA (novembre de 2007 i març de 2008) basant-se en els assaigs clínics reflectits en la taula 1. En la revisió de març de 2008 s'hi varen incorporar els estudis PREPARE i GOG-191, en què es fa menció especial a l'increment del risc de progressió tumoral i a la disminució de la supervivència global en pacients amb càncer de mama avançat, cap i coll, cèrvix, neoplàsies limfoides i càncer de pulmó no microcític, quan s'utilitzen FEE amb l'objectiu diana d'obtenir nivells d'Hb  $\geq$  12 g/dl. Alhora es desaconsella emprar-lo en pacients oncològics que rebuin QT amb intenció curativa, en pacients en tractament amb RT o en pacients que no rebuin QT. De la mateixa manera, recalquen que aquests riscos no han de ser exclosos o obviats encara que l'objectiu sigui no superar els 12 g/dl.

**Taula 1.** Estudis en què s'ha posat de manifest la disminució de la supervivència amb els FEE.

ESTUDI	DURADA	VALOR Hb per iniciar el tractament	VALOR Hb per aturar el tractament	RESULTATS
<b>QUIMIOTERÀPIA</b>				
20000161, neoplàsies limfoproliferatives n=344	Darbepoetina $\alpha$ (2,25 mcg/kg/setm), 12 setmanes	$\leq$ 11	$\geq$ 14 (dones) $\geq$ 15 (homes)	$\downarrow$ SG HR (mort)=1,37 p=0,04
BEST, càncer de mama metastàtic n=939	Epoetina $\alpha$ (40.000 UI/setm), 12 mesos	$\leq$ 13	$>$ 14	$\downarrow$ SG (12 mesos) 70 % vs 76% p=0,01
PREPARE, càncer de mama n=733	Darbepoetina $\alpha$ (4,5 mcg/kg/2 setm), durada desconeguda	mitja: 13,6	$\geq$ 13	$\downarrow$ SG 14 % vs 10% (morts) $\uparrow$ Creixement tumoral
<b>RADIOTERÀPIA</b>				
ENHANCE, cap i coll, n=351	Epoetina $\beta$ (300 UI/kg x 3/setm), 7-9 setmanes	$<$ 12 (dones) $<$ 13 (homes)	$\geq$ 14 (dones) $\geq$ 15 (homes)	$\downarrow$ SG HR (mort)=1,39 p=0,04
DAHANCA 10, cap i coll, n=522	Darbepoetina $\alpha$ (150 mcg/setmana) interromput prematurament	$\leq$ 14,5	$>$ 15,5	$\downarrow$ control locoregional RR=1,44 p=0,03

QUIMIORTADIOTÈRÀPIA				
GOG-191, càncer de cèrvix, n=113	Epoetina $\alpha$ (40.000 UI/setmana) Interromput prematurament	< 12	> 14	↓SG 61% vs 75% ↓SLP 58% vs 65%
NO TERÀPIA/RADIOTÈRÀPIA PAL·LIATIVA				
EPO-CAN-20, càncer de pulmó no microcític, n=70	Epoetina $\alpha$ (40.000 UI/setmana), 12 setmanes	< 12,1	> 14	↓SG HR (mort)=1,84 p=0,04
20010103, neoplàsies no mieloides n=989	Darbepoetina $\alpha$ (6,75 mcg/kg/4 setm) 16 setmanes	≤ 11	> 13	↓SG HR (mort)=1,3 p=0,008

SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; HR: hazard ratio; RR: risc relatiu

Arran d'aquestes dades, institucions prestigioses com la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) o ASH (*American Society of Hematology*) han revisat les seves recomanacions d'ús dels FEE (taula 2).

Taula 2. Recomanacions d'ús dels factors estimulants de l'eritropoesi (FEE).

RECOMANACIÓ	ASCO/ASH	NCCN
Profilaxi primària de l'anèmia induïda per QT	No indicat	No indicat
Tractament amb FEE en pacients amb anèmia sense tractament amb QT	No indicat (de manera general) Possible ús en casos de SMD de baix risc	No indicat (de manera general) Possible ús en casos de SMD de baix risc
Tractament amb FEE en pacients amb anèmia induïda per QT (*)	Inici si Hb ≤ 10 g/dl Segons criteri clínic si Hb > 10 - ≤ 12 g/dl	Inici si Hb ≤ 11 g/dl i pacient simptomàtic Segons la relació benefici/risc si Hb < 10 g/dl i pacient asimptomàtic
Objectiu del tractament	- Mantenir Hb < 12 g/dl - Si Hb excedeix d'11 g/dl o s'aproxima a 12 g/dl, cal reduir la dosi - Si ↑ Hb > 1 g/dl en 2 setmanes, cal reduir la dosi - Si Hb excedeix de 12 g/dl, cal interrompre'l fins que la Hb ≤ 11 g/dl i reiniciar-lo reduint la dosi	- Mantenir Hb < 12 g/dl (10-12 g/dl) - Si Hb ↑ i s'aproxima a 12 g/dl, cal reduir la dosi - Si ↑ Hb > 1 g/dl en 2 setmanes, cal reduir la dosi - Si Hb excedeix de 12 g/dl, cal interrompre'l fins que la Hb ≤ 12 g/dl i reiniciar-lo reduint la dosi

SMD: síndrome mielodisplàstica.

(\*) La NCCN defineix com a període de tractament amb FEE el que va des de l'inici de l'anèmia fins aproximadament 6 setmanes després d'haver finalitzat la QT.

De manera semblant, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà de l'EMEA i el seu grup de treball de farmacovigilància han fet una revisió de les dades disponibles i han arribat a una sèrie de conclusions. En el cas dels pacients amb càncer, aquestes conclusions es basen fonamentalment en una recent metaanàlisi publicada a la revista JAMA, els resultats de la qual mostren un increment en la incidència de tromboembolisme venós (TEV) i de la mortalitat (HR=1,10; IC95 % 1,01-1,20; p=0,03) en els pacients tractats amb FEE. El resultat d'aquesta metaanàlisi -que inclou els recents assaigs PREPARE i GOG-191- contrasta amb la que va fer Cochrane (2006), en la qual no es varen assolir diferències significatives estadísticament amb relació a la mortalitat, però en la qual ja s'apreciava una tendència desfavorable per als pacients tractats amb FEE (HR=1,08; IC95 % 0,99-1,18). Individualment, les conclusions de l'EMEA han tingut en compte els resultats de l'estudi GOG-191, que va ser interromput prematurament a causa dels casos de TEV observats en els pacients que varen rebre eritropoetina  $\alpha$  en l'estudi PREPARE (encara no publicat), que mostra un increment de la taxa de mortalitat en pacients amb càncer de mama tractades amb darbepoetina  $\alpha$ . Aquests resultats corroboren el que ja s'ha comunicat en altres assaigs inclosos a la taula 1 i publicats anteriorment.

Prenent com a base la informació disponible i les conclusions de l'avaluació duita a terme per l'EMEA, el juny de 2008 l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va elaborar una nota informativa per als professionals sanitaris amb les recomanacions següents:

1. L'administració dels FEE s'ha de restringir únicament a les indicacions autoritzades per a cadascuna, en les quals el balanç entre benefici i risc es manté favorable. En l'àmbit oncològic, s'ha de recordar que l'ús està aprovat únicament per tractar l'anèmia simptomàtica en pacients adults amb tumors no mieloides tractats amb QT.
2. La concentració d'Hb per assolir s'ha d'establir entre 10 i 12 g/dl, sense superar els 12 g/dl. Els nivells superiors no aporten beneficis addicionals i vénen acompanyats d'un increment de risc de la morbimortalitat.
3. A causa del fet que l'ús dels FEE en pacients amb càncer s'ha associat a progressió de la malaltia i disminució de la supervivència, les transfusions sanguínies han de ser l'opció preferent en el tractament de l'anèmia associada al càncer en pacients en tractament amb QT, amb bon pronòstic de la malaltia i, per tant, amb una expectativa de vida raonablement llarga. S'ha de prendre en consideració l'ús d'FEE com a primera opció només en els casos en què els beneficis —en termes de qualitat de vida— superin el possible risc de progressió de la malaltia.

Malgrat tot el que hem comentat, no és fàcil extreure conclusions per a la pràctica clínica habitual, ja que es tracta d'assaigs clínics amb disseny i criteris d'inclusió diferents. Per exemple, els estudis BEST i PREPARE estan dissenyats per valorar l'efecte dels FEE en profilaxi i en una indicació no autoritzada a la fitxa tècnica. De fet, els pacients inclosos en els estudis són pacients sense anèmia o amb anèmia lleu. Contràriament, dos recents estudis publicats aquest any al *Journal of Clinical Oncology* amb un disseny similar no demostren efectes negatius dels FEE en relació a la mortalitat. En el que sí coincideixen els vuit assaigs de la taula 1 és en l'objectiu diana d'Hb ( $\geq 12$  g/dl), un nivell molt per damunt del necessari per evitar la transfusió. A més, els assaigs 20000161, EPO-CAN-20 i 20010103 no tenien la supervivència global ni el control de la malaltia com a variables o objectius principals, per la qual cosa els pacients assignats a cada branca de tractament podien no estar ben balancejats quant a factors pronòstic. Finalment, en quatre dels vuit assaigs clínics no s'avalua l'ús dels FEE en la indicació formalment aprovada (anèmia en pacients tractats amb QT).

Sense cap dubte, les dades obtingudes obliguen a ser prudents, a seleccionar de la millor manera possible els pacients candidats per ser tractats amb FEE, a dur un control estricte dels nivells d'Hb amb la finalitat d'interrompre el tractament quan se superin els límits recomanats i a utilitzar-los dins les condicions d'ús establertes en la fitxa tècnica.

**Jordi Ginés.** Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Son Dureta

**Clara Martorell.** Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Son Dureta

**Mònica Cholvi.** Servei de Farmàcia de l'Hospital Son Llàtzer

## BIBLIOGRAFIA

1. Rizzo JD et al. Use of Epoetin and Darbepoetin in Patients with Cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2008;6:132-49.
2. Cancer -and Chemotherapy- induced Anemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
3. Bohlius J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:708-14. (Cochrane Database 2006).
4. Bennet CL et al. Venous Thromboembolism and Mortality associated with Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin administration for the treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA* 2008;299:914-24.
5. FDA labels. Epoetin alfa: [www.fda.gov/cder/foi/label/2008/103234s5164lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/103234s5164lbl.pdf). Epoetin beta: [www.fda.gov/cder/foi/label/2007/125164lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/125164lbl.pdf). Darbepoetin alfa: [www.fda.gov/cder/foi/label/2008/103951s5170lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/103951s5170lbl.pdf).
6. EMEA. Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. Londres, 23 octubre 2007. Doc. Ref. EMEA/496188/2007. Disponible en: [www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf).
7. EMEA. Committee for medicinal products for human use January 2008 plenary meeting monthly report. Disponible en: [www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/3712408en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/3712408en.pdf).
8. MHRA Public Assessment Report Epoetins for the management of anaemia associated with cancer: risk of tumour progression and mortality. Novembre 2007.
9. EMEA Press Release: EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients.
10. EMEA Questions and Answers on Epoetins and the risk of tumour growth and blood clots in the veins.
11. Aapro M et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol* 2008;26:592-8.
12. Pirker R et al. Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with cisplatin and etoposide. *J Clin Oncol* 2008;26:2342-9

## SELECCIÓ D'OPIOIDES: QUIN ÉS EL PAPER DEL FENTANIL EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC?

L'any 1984, l'OMS va emetre una sèrie de recomanacions sobre l'ús d'analgèsics en el tractament del dolor crònic oncològic en les quals assenyalava la morfina com l'analgèsic d'elecció en el dolor moderat/greu.<sup>1</sup>

Des d'aleshores, l'aparició de nous analgèsics opioïdes en el tractament del dolor crònic (fentanil, oxycodona, buprenorfina, entre els més coneguts al nostre país) ha suposat una modificació del tercer esglai analgèsic i el desplaçament de la morfina com a primera elecció.<sup>2,3,4</sup>

L'opioïde més emprat en l'actualitat en el tractament del dolor crònic és el fentanil. A l'increment del consum ha contribuït molt l'èxit de la presentació en pegats transdèrmics, que suposen actualment a les Illes Balears el 60% de les dosis diàries definides (DDD) prescrites d'opioïdes majors.<sup>5</sup>

### És el fentanil més eficaç o més segur que la morfina?

En el cas del dolor crònic oncològic, l'evidència científica actual és suficient per afirmar amb rotunditat que els analgèsics opioïdes són eficaços en el control analgèsic, i per això constitueixen el tractament d'elecció.

En aquesta línia, l'Associació Europea de Cures Pal·liatives (EAPC) va elaborar unes recomanacions per a l'ús dels opioïdes. Considera la morfina oral com l'opiàci de primera línia i el fentanil transdèrmic com una alternativa eficaç a aquesta, encara que aconsella reservar-lo per a pacients amb requisits estables en les dosis diàries d'opiàcis.<sup>6,7</sup>

Recentment s'ha publicat una revisió sistemàtica a Cochrane sobre l'ús de morfina en el dolor oncològic.<sup>8</sup> Es varen incloure 54 estudis (amb un total de 3.749 pacients), en tres dels quals es compara la morfina oral amb el fentanil transdèrmic. Els resultats d'aquesta revisió conclouen que la morfina oral és un analgèsic efectiu per als pacients amb dolor associat al càncer, a més que continua essent el tractament de referència (estàndard d'or) per al dolor moderat o greu, i que no hi ha diferència en l'alleujament del dolor entre la morfina d'alliberament retardat i la morfina ràpida en la seva presentació oral; i s'adverteix que els assaigs aleatoris són escassos (amb un nombre de pacients menor que 100, en la majoria).

Amb relació al dolor crònic no oncològic, les dades que s'extreuen són menys clares. En una revisió sistemàtica recent, els opioïdes orals semblen ser eficaços en la reducció del dolor, però els autors no poden formular conclusions sobre l'eficàcia del fentanil transdèrmic a causa de l'escàs nombre d'assaigs recollits.<sup>9</sup> També esmenten l'alta taxa d'abandonament terapèutic a causa dels efectes secundaris dels opioïdes i d'un control analgèsic insuficient.

Quant a la seguretat, el fentanil comparteix amb la resta dels opioïdes els mateixos efectes adversos. En alguns estudis amb fentanil, el restrenyiment, les nàusees i els vòmits semblen menys freqüents;<sup>10,11,12,13</sup> tanmateix, en altres treballs no s'han evidenciat aquestes diferències.<sup>14,15</sup> Queda pendent de determinar si la incidència d'efectes adversos gastrointestinals és deguda al fàrmac o si, al contrari, és deguda a la via d'administració.<sup>16</sup> Crida l'atenció el nombre de casos de sobredosi de fentanil associats a un ús incorrecte de la forma farmacèutica: recanvi del pegat amb freqüència excessiva, aplicació de més pegats dels prescrits, exposició a fonts de calor externes,<sup>17,18</sup> la qual cosa ha obligat la FDA a incloure nous advertiments en la fitxa tècnica i a recordar la necessitat d'instruir el pacient o el seu assistent sobre l'ús correcte del pegat transdèrmic.

### Fentanil: l'èxit del pegat

El perfil farmacocinètic del fentanil transdèrmic es caracteritza per una major durada de l'acció que la morfina oral, cosa que permet l'administració d'un sol pegat cada 72 hores i una suposada millora de

l'adherència que no s'ha posat de manifest en els estudis, ja que no s'ha demostrat un major compliment malgrat el fet que alguns demostren una major preferència dels pacients pel fentanil (54 % vs. 36 %).<sup>10</sup>

Després de l'aplicació del pegat de fentanil es forma un reservori de fàrmac a la pell i al teixit subcutani que allarga el temps necessari per assolir la concentració màxima (12-24 hores,<sup>19</sup> que pot arribar a 48 hores)<sup>20,21</sup> i, a més, retarda l'eliminació després de retirar el pegat.<sup>19</sup> Això es tradueix en un inici d'acció més lent i en una durada d'acció prolongada en comparació amb la morfina, cosa que obliga a cobrir les necessitats analgèsiques amb formes d'alliberament ràpid a l'inici del tractament, impossibilita un control de pacients amb necessitats fluctuants d'opioides<sup>22,23</sup> i dificulta el maneig en cas de toxicitat, especialment en casos de depressió respiratòria.<sup>24</sup> Per això es recomana precaució en el cas de patir malaltia pulmonar obstructiva, ja que hi ha predisposició a la hipoventilació, fins i tot amb dosis terapèutiques.

A diferència de la morfina, el fentanil és metabolitzat pel citocrom P-450, de manera que les seves concentracions plasmàtiques es poden incrementar a causa de l'administració concomitant de fàrmacs que utilitzin o inhibeixin l'isoenzim CYP3A4. L'eliminació per la via renal és inferior al 10 % i no hi ha metabòlits actius que s'eliminin per aquesta via.<sup>19</sup>

Segons la informació recollida en la fitxa tècnica, l'equivalència de dosis entre el fentanil transdèrmic i la morfina oral és de 150:1, però hi ha altres estudis que la situen en 100:1<sup>11</sup> i fins i tot en 70:1.<sup>25</sup> Això implica una dificultat en la conversió de dosis entre ambdós opioides i obliga a extremar-ne les precaucions. A més, durant la titulació amb opioides es recomana l'escalada de dosi en un 20-30 % en els pacients que inicien amb dosis altes, i en un 50 % en els que inicien amb dosis baixes. Tanmateix, les presentacions de fentanil transdèrmic que s'empren habitualment proporcionen increments de 25 mcg/h, la qual cosa suposa des del 25 % fins al 100 % de la dosi prèvia, sense possibilitat d'una flexibilitat major, a diferència de la morfina, que disposa d'una àmplia gamma de presentacions que permet increments més escalonats.

Des del punt de vista econòmic, l'impacte derivat de l'ús d'opioides a Espanya ha augmentat: ha passat de 5.079.727 € en 1992 a 187.029.904 € en 2006, segons dades del Ministeri de Sanitat i Consum.<sup>4</sup> A les Illes Balears, en els darrers tres anys s'ha produït un augment anual de la despesa entorn dels 600.000 €, i el fentanil transdèrmic ha estat el responsable en el 40 % i la morfina oral en el 2 %. Aquesta diferència està originada no solament per un major ús de fentanil transdèrmic, sinó també per un cost per pacient i dia un 70 % superior al de la morfina d'alliberament retardat.

## En resum, ¿quin és el paper del fentanil transdèrmic en el dolor moderat/greu?

L'ús de fentanil transdèrmic estaria indicat per a pacients amb dolor oncològic estable, tractats prèviament amb altres opioides, amb una tolerància correcta i amb absència de patologia pulmonar que predisposi a la hipoventilació. És especialment útil per als pacients que no tolerin la morfina per via oral a causa de problemes en l'absorció intestinal i/o del difícil accés venós perifèric, o en els casos d'insuficiència renal. Pot ser una alternativa quan no hi hagi garanties de compliment terapèutic a causa de la polimediació i en casos de restrenyiment refractari.

En canvi, **la morfina continua essent l'opioides d'elecció**, a causa de la major evidència clínica, la major experiència d'ús, l'àmplia gamma de presentacions i formes farmacèutiques —que permeten establir una titulació correcta— i el cost econòmic baix.

En tot cas, quan es prescriu fentanil transdèrmic a un pacient, és essencial instruir-lo sobre el maneig correcte de la via transdèrmica i vigilar els signes de sobredosi per tal d'evitar problemes de seguretat.

**Enrique Ferrer Mygind.** Metge. ESAD, Atenció Primària de Mallorca

**Ana Padilla López.** FAP. Àrea Sanitària de Mallorca, Sector Migjorn

**Marta Verdguer Vidal.** Metgessa. ESAD, Atenció Primària de Mallorca

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (1996) Cancer pain relief, 2nd edn. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
2. De Conno F, Ripamonti C and Brunelli C. Opioid purchase and expenditure in nine western European countries: "Are we killing off morphine?". *Palliat Med* 2005;19:179-84.
3. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Brunelli C and De Conno F. Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. *Support Care Cancer* 2006;14:400-7.
4. García del Pozo J, Carvajal A, Viloria JM, Velasco A, García del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:411-15.
5. Fuente: GAIA. Gestor de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut. Año 2008.
6. Hanks GW, De Conno F, Cherny, Hanna NM, Kalso E, et al. (Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care). Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
7. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of oncology* 18. 2007.
8. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Sist. Rev* 2008;17:CD003868.
9. Noble M, Tregear S, Treadwell J and Schoelles K. Long term opioide therapy for chronic non cancer pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:214-28.
10. Ahmedzai S, Brooks D. TTS-Fentanyl Comparative Trial Group: transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:254-61.
11. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996;64:527-34.
12. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, et al. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998;16:1588-93.
13. Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997;35:25-32.
14. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl. *Eur J Pain* 2008; 10:40-6.
15. Weschules DJ, Bain KT, Reifsnnyder J, McMath JA, Kupperman DE, et al. Towards evidence-based prescribing at end of life: a comparative analysis of sustained release morphine, oxycodone, and transdermal fentanyl, with pain, constipation, and caregiver interaction in hospice patients. *Pain Med* 2006;7:320-9.
16. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, et al. Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-54.
17. FDA Drug Safety Podcast. Fentanyl Transdermal System. Disponible en: [http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl\\_2007HCP.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl_2007HCP.htm)
18. Canadian adverse reaction newsletter 2008; 18:1-2. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v18n3-eng.php#Reactions](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n3-eng.php#Reactions).
19. Ficha técnica de Durogesic (Fentanilo transdérmico). Noviembre 2004.
20. Broome IJ, Wright BM, Bower S, Reilly CS. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995;50: 300-3.
21. Duthie DJ, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988;60: 614-8.
22. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993;78:36-43.
23. Korte W, de Stoutz N, Morant R. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:139-46.
24. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-Risk Assessment of Transdermal Fentanyl for the Treatment of Chronic Pain. *Drug Safety* 2003;26:951-73.
25. Breitbart W, Chandler S, Egel B, Ellison N, Enck RE, et al. An alternative algorithm for dosing transdermal fentanyl for cancer-related pain. *Oncology* 2000;14:695-705.

## CONTROVÈRSIA: $\beta$ -BLOQUEJANTS A LA HTA ESSENCIAL NO COMPLICADA

Les tiazides i els blocadors d'adrenoreceptors  $\beta$  (BBQ) varen ser els primers fàrmacs a demostrar eficàcia per reduir la morbimortalitat de l'HTA. Tanmateix, ja des del començament hi havia dades que suggerien que el diürètic era superior als BBQ, sobretot per reduir ictus. En una metaanàlisi,<sup>1</sup> els BBQ aconseguien reduir la taxa d'ictus i d'insuficiència cardíaca (IC), però menys que les tiazides en dosis baixes, que també reduïen els esdeveniments coronaris i la mortalitat. En els darrers anys també han sorgit evidències que qüestionen el paper dels BBQ en el tractament de l'HTA:

L'assaig LIFE<sup>2</sup> va comparar l'atenolol davant el losartan en 9.000 pacients (de 55 a 80 anys) amb HTA i hipertròfia ventricular esquerra (HVE). En ambdós grups es podia associar la hidroclorotiazida i/o un altre antihipertensiu diferent als BBQ o inhibidors del sistema renina-angiotensina (SRA). Al cap de cinc anys, la variable principal (ictus + IAM + mort cardiovascular) era un 13 % menor en el grup amb losartan, en termes relatius. Tanmateix, la presència d'HVE feia que aquesta població no fos representativa de la població hipertensa general.

En l'estudi ASCOT-BPLA,<sup>3</sup> 19.257 subjectes (de 40 a 79 anys) amb HTA i almenys tres factors de risc cardiovascular varen ser tractats amb atenolol ( $\pm$  tiazida) o amlodipina ( $\pm$  perindopril). L'assaig va ser interromput en comprovar-se que la mortalitat total, la incidència d'ictus i la d'esdeveniments coronaris eren menors (en un 11 %, un 23 % i un 13 %, respectivament) al grup amb amlodipina. Però hi havia motius per a la controvèrsia: era un assaig obert; es va interrompre malgrat que la variable principal (mort cardiovascular + IAM no letal) era similar en ambdós grups, i les diferències absolutes en les variables secundàries eren petites (1 %) i podien ser degudes al fet que les xifres tensionals eren més altes en el grup amb atenolol, en què la dosi de tiazida de rescat era massa baixa.

### Metaanàlisis

S'han publicat cinc metaanàlisis (vegeu la taula). Els BBQ eviten entre el 16 % i el 22% dels ictus vists amb placebo, però són menys eficaços en aquest aspecte que els antagonistes dels canals de calci (ACA) i inhibidors SRA. Quant a la incidència d'IAM, serien similars als altres antihipertensius, igual que per a la mortalitat cardiovascular (amb la possible excepció dels ACA), encara que en un estudi la mortalitat de qualsevol causa sí va resultar major amb atenolol que amb altres opcions (1,13; 1,02 -1,25)<sup>4</sup>.

Taula: Metaanàlisis d'assaigs de BBQ en HTA (els valors són els límits de l'IC95 %)

	METAANÀLISIS	EC (n)	MORTALITAT CARDIOVASCULAR	IAM	ICTUS
<b>vs altres antiHTA*</b>	Carlberg 2004 <sup>4</sup> Lindholm 2005 <sup>5</sup> Khan 2006 <sup>7</sup>	5 13 12	ns	ns	1,12-1,50 1,04-1,30 1,07-1,30 (>60 anys) ns (<60 anys)
<b>vs diürètics</b>	Cochrane 2007 <sup>8</sup>	4	ns	ns	ns
<b>vs ACA</b>	BPLTTC 2003 <sup>9</sup> Cochrane 2007	9 4	ns 1,00-1,14	ns	1,00-1,16 1,11-1,40
<b>IECA/ARA2</b>	BPLTTC 2003 Cochrane 2007	9 3	ns	ns	0,85-1,00 1,11-1,53

Adaptada de Bangalore 2007<sup>5</sup>

\* tiazidas, ACA, IECA, ARA2. ns: no significatiu.



La metaanàlisi de Khan suggereix que els BBQ serien pitjors que altres d'antihipertensius en persones majors de 60 anys, però no en edats més primerenques.<sup>7</sup> Aquesta troballa sembla raonable, ja que l'HTA cursa en els joves amb un to simpàtic més elevat, mentre que en les persones grans predominen els canvis estructurals als vasos sanguinis.

¿Com explicar la divergència entre aquestes noves dades i l'opinió tan favorable que hom tenia abans sobre els BBQ en l'HTA? La raó consisteix en què els assaigs fets amb BBQ acceptaven l'associació d'una tiazida (fins al 70 % dels subjectes aleatoritzats en BBQ acabaven rebent un diürètic) i bona part de l'eficàcia atribuïda als BBQ era deguda en realitat al diürètic.<sup>5</sup> Així, en la metaanàlisi de Lindholm, la NNH per a ictus (subjectes als quals s'ha de tractar un any amb BBQ per veure-hi un episodi d'ictus més que amb altres antihipertensius) és de 2.500 per a tots els assaigs amb BBQ, però davalla a 909 si s'ometen els braços en què s'associa la tiazida, i a només 625 si ens limitam a les dades en subjectes d'edat avançada.

### Per què són menys eficaços que altres antihipertensius?

Els BBQ abaixen la tensió, però menys que altres antihipertensius: només el 33 % dels subjectes aconseguixen controlar l'HTA amb BBQ, contra el 66 % que ho fa amb tiazides.<sup>10</sup> D'altra banda, els BBQ redueixen la tensió arterial perifèrica en major grau que l'aòrtica central, i és aquesta la que prediu millor el risc cardiovascular (efecte pseudohipertensiu). A més, l'atenolol és inferior a altres antihipertensius per induir la regressió de l'HVE i per millorar la funció endotelial. Una altra possible causa és que amb els BBQ es dona un 80 % més d'abandonaments del tractament que amb diürètics (NNH 16) i un 40 % més que amb els IECA (NNH 18), encara que no hi ha diferències amb els ACA.<sup>8</sup>

### Risc de diabetis de novo

L'aparició de diabetis durant el tractament és més freqüent amb BBQ o tiazides que amb altres antihipertensius. Amb BBQ, el risc creix amb l'edat i la durada del tractament.<sup>12</sup> La causa podria ser l'augment de la resistència a la insulina, secundari -en part- al fet que redueixen l'activitat metabòlica en un 10 %, cosa que eleva el pes (mitjana d'1,2 kg). Es discuteix si aquesta diabetis medicamentosa comporta tant risc com l'espontània, però s'aconsella prudència a l'hora de prescriure BBQ o tiazides si hi ha alt risc de desenvolupar diabetis (majors de 60 anys, excés de pes, intolerància oral a la glucosa, síndrome metabòlica).

### Controvèrsia sobre els BBQ en l'HTA... o sobre l'atenolol?

La majoria dels assaigs inclosos en les metaanàlisis eren amb atenolol, un BBQ cardioselectiu i no vasodilatador, igual com el metoprolol. No sabem si els dubtes sobre el seu balanç entre benefici i risc són extrapolables als BBQ amb efectes vasodilatadors (labetalol, carvedilol, nebivolol). L'acció vasodilatadora d'aquests podria millorar els resultats d'ictus i hi ha dades sobre el fet que no comporten risc de diabetis: en l'assaig GEMINI, el metoprolol va induir un augment de l'HbA1c, mentre que el carvedilol no solament no la va elevar, sinó que va millorar la resistència a la insulina.<sup>13</sup>

### Adéu als BBQ en l'HTA no complicada? Continua la controvèrsia...

Alguns autors opinen que la relació entre benefici i risc dels BBQ ha tornat inacceptable per al tractament de l'HTA no complicada. Tanmateix, d'altres discrepen quan opinen que les dades en els joves continuen essent favorables, com demostra la metaanàlisi de Khan.<sup>7</sup>

Aquestes diferències d'opinió s'han traslladat a les versions més recents de les guies clíniques. Així, l'agència NICE s'inclina per desaconsellar l'ús de BBQ i limitar-los als subjectes joves que tinguin evidència d'hiperactivitat simpàtica, intolerància als IECA o embaràs, i a més recomana que -si cal- associïn-se amb un ACA en comptes de fer-ho amb un diürètic. Tanmateix, NICE afegeix que no és necessari substituir els BBQ en els subjectes que ja els reben i que estiguin ben controlats.<sup>14</sup>

Al contrari, la nova guia europea d'HTA opta per continuar considerant els BBQ com a alternatives de primera línia, fins i tot si hi ha història d'ictus, i els recomana explícitament en els casos d'IC, IAM, angina o FA permanent, i com a opció en l'embaràs. Tanmateix, aconsella que no s'emprin amb subjectes amb síndrome metabòlica, obesitat abdominal, intolerància a la glucosa o glucèmia en el rang alt de la normalitat i adverteix del risc que implica associar-los amb tiazides, si bé considera totes aquestes com a contraindicacions relatives.<sup>15</sup>

## Conclusió

Mentre continua la controvèrsia, sembla prudent evitar els BBQ llevat que estiguin indicats per algun motiu diferent a l'HTA, sobretot en edats avançades i amb subjectes amb altres factors de risc per desenvolupar diabetis. Quan s'hagin d'associar amb un altre antihipertensiu, és preferible no triar una tiazida.

Ha de quedar clar que la magnitud dels problemes descrits no altera el balanç entre benefici i risc dels BBQ en les situacions en què l'ús es basa en una evidència sòlida: insuficiència cardíaca i postinfart, sense cap límit d'edat.

**Francisco Campoamor Landín.** Farmacòleg clínic, Hospital Universitari Son Dureta

## BIBLIOGRAFIA

1. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
2. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
4. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: Is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
5. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:563-72.
6. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
7. Khan N, McAlister FA. Re-examining the evidence of  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737-42.
8. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub2.
9. Turnbull F, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC). Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
10. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
11. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of  $\beta$ -blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008;117:2706-15.
12. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254-62.
13. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
14. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management of adults in primary care: pharmacological update of NICE Clinical Guideline nr.18. June 2006. Accesible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al, for the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal* 2007;28:1462-536.

## INFORME D'AVALUACIÓ: Ranibizumab

### Lucentis® (10 mg/mL, solució injectable)

El ranibizumab està indicat com a tractament de la **degeneració macular associada a l'edat (DMAE) neovascular (exsudativa)**.

L'evidència disponible permet indicar que es donen beneficis importants amb la utilització de ranibizumab contra la DMAE respecte de la fotocoagulació amb làser i la teràpia fotodinàmica. Tanmateix, la seva eficàcia no s'ha estudiat comparada amb la d'altres antiangiogènics disponibles, com el pegaptinib o el bevacizumab, per la qual cosa no queda clar l'avantatge respecte d'aquests.

Malgrat el fet que el ranibizumab s'ha mostrat eficaç, el bevacizumab -en l'actualitat en règim d'ús compassiu- es perfila també com una possible opció terapèutica eficaç; de fet, és l'alternativa més eficient, ja que permet l'ús d'un tractament novíssim amb un cost molt més assequible (52,28 €/any del bevacizumab vs. 6.895,44 €/any del ranibizumab).

### Qualificació: no valorable a causa de la informació insuficient

#### Indicacions aprovades

Tractament de la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) neovascular (exsudativa).

#### Mecanisme d'acció

El ranibizumab és un fragment d'anticòs monoclonal recombinant humanitzat dirigit contra el factor de creixement endotelial vascular A (VEGF-A) humà, amb la qual cosa impedeix la unió del VEGF-A als seus receptors. Aquesta unió mena a la proliferació de les cèl·lules endotelials i a la neovascularització, que contribueixen a la progressió de la forma neovascular de la DMAE.

#### Posologia

El tractament amb ranibizumab s'inicia amb una fase de càrrega, que consisteix en una injecció intravítrea mensual de 0,5 mg (0,005 ml) durant tres mesos consecutius seguida d'una fase de manteniment en què cal controlar mensualment l'agudesa visual del pacient. Si en aquest període el pacient experimenta una pèrdua d'agudesa visual superior a 5 lletres (ETDRS o equivalent a una línia Snellen), és necessari administrar-li una altra dosi. L'interval entre dues dosis no ha de ser inferior a un mes.

#### Farmacocinètica

Després de l'administració intravítrea mensual, les concentracions sèriques del ranibizumab varen ser baixes en general, amb nivells màxims (C<sub>màx</sub>) per davall de la concentració necessària per inhibir l'activitat biològica del VEGF en un 50%. La semivida del ranibizumab és de 10 dies.

#### EFICÀCIA CLÍNICA

L'eficàcia i la seguretat clíniques del ranibizumab s'han avaluat en tres assaigs aleatoritzats, amb doble cegament, controlats amb tractament simulat (Sham) o actiu (teràpia fotodinàmica amb verteporfina), en pacients amb DMAE neovascular.<sup>1,2,3</sup> En aquests assaigs varen ser reclutats 1.323 pacients (879 amb tractament actiu i 444 amb control). L'objectiu principal era valorar la proporció de pacients que mantenien la visió, valor definit com la pèrdua de menys de 15 lletres d'agudesa visual al cap de 12 mesos respecte de l'inici.

En els estudis MARINA i ANCHOR, el 95% dels pacients de la branca de tractament amb ranibizumab varen assolir aquest objectiu, contra el 62% i el 64% amb Sham i verteporfina, respectivament. A més, el 34% i el 40% dels pacients tractats amb ranibizumab varen experimentar una millora en la visió clínicament significativa, definida com el guany de 15 lletres o més al cap de 12 mesos.

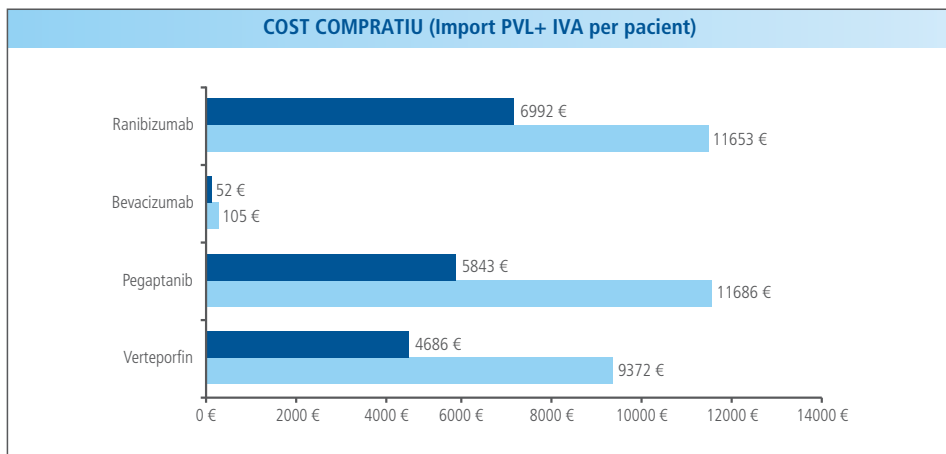
Finalment, l'estudi PIER va demostrar que sembla que l'efecte clínic beneficiós del ranibizumab assoleix un pic al cap de tres mesos.

#### SEGURETAT (efectes adversos, contraindicacions, precaucions i interaccions)

El ranibizumab és un tractament no exempt de risc: els efectes adversos de què s'ha informat més habitualment són els **trastorns oculars**, encara que amb una incidència baixa. En els assaigs clínics esmentats, els pacients tractats amb ranibizumab varen ser més susceptibles a tenir reaccions adverses en general (9% vs. 5,5%) i reaccions adverses greus, com l'endoftalmitis, el desprendiment de retina, l'esquinç retinal o la cataracta traumàtica iatrogènica (1,7% vs. 0,8%).

Quant a la valoració dels aspectes sobre la seguretat, s'han de destacar també els resultats de l'estudi SAILOR -dissenyat per avaluar la seguretat del ranibizumab- en què es va observar una major incidència d'ictus amb la dosi de 0,5 mg vs. 0,3 mg (1,2% vs. 0,3%).

El ranibizumab està contraindicat per a pacients amb infeccions oculars o perioculars o amb inflamació intraocular greu.



Cost del primer any de tractament (blau fosc) i cost acumulat del segon any (blau cel) per als fàrmacs emprats en el tractament de la degeneració macular. Font: Catàleg corporatiu de medicaments del Servei de Salut. Any 2008 (gener/febrer).

### LLOC EN TERAPÈUTICA

L'evidència disponible permet afirmar que es donen beneficis en emprar el ranibizumab en la degeneració macular neovascular exsudativa o humida associada a l'edat. Tanmateix, aquest benefici no s'ha estudiat comparat amb el del pegaptanib ni amb el del bevacizumab, amb la qual cosa no queda clar l'avantatge respecte d'aquests.

A més, a l'espera d'assaigs actualment en curs,<sup>4</sup> el bevacizumab -en l'actualitat en règim d'*off label* (per a indicacions no previstes a la fitxa tècnica)- es perfila també com una possible opció terapèutica eficaç i sembla que és l'alternativa més eficient, ja que permet emprar un tractament nou amb un cost molt més assequible (52 €/any del bevacizumab vs. 6.895 €/any del ranibizumab).

**Autor:** Gabriel Mercadal Orfila (farmacèutic de l'Hospital Mateu Orfila)

**Revisors:** Beatriz Calderón (farmacèutica de l'Hospital Son Llàtzer),  
Josefina Giménez (farmacèutica de l'Hospital de Manacor)

**Comissió d'Avaluació de Medicaments del ib-Salut**

### BIBLIOGRAFIA

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al (MARINA Study Group). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Eng J Med 2006;355: 1419-32.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al (ANCHOR Study Group). Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Eng J Med 2006;355: 1433-44.
3. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. Am J Ophthalmol 2008;145:239-48.
4. Disponible en: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN92166560/bevacizumab>. (Consulta: juliol 2008)

El Comprimido és una publicació dirigida als professionals sanitaris del ib-salut amb la finalitat d'oferir informació objectiva sobre medicaments i farmacoteràpia.

Edita: Servei de Salut de les Illes Balears. C/Reina Escalaramunda 9, 07003 Palma de Mallorca. Telf: 971 17 56 16.

**Els diferents números del butlletí poden consultar-se a: <http://www.elcomprimido.com>**