

## Il sildenafil migliora lo stato di salute relativo alla qualità di vita nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare\*

Joanna Pepke-Zaba, PhD; Claire Gilbert, CPsychol; Lorraine Collings, MS;  
Martin C. J. Brown, MS

**Premessa:** Il sildenafil inibisce la 5-fosfodiesterasi, induce vasodilatazione polmonare attraverso l'incremento dell'attività della guanosina monofosfato ciclico ed è efficace nel trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (IAP).

**Metodi:** Pazienti con IAP (n = 278) hanno assunto il sildenafil per via orale (20, 40 o 80 mg, 3 volte al giorno) per un periodo di 12 settimane in uno studio in doppio cieco placebo-controllato e successivo follow-up in aperto. Lo stato di salute relativo alla qualità di vita (SRQV) è stato registrato dai pazienti tramite l'utilizzo dei questionari Medical Outcomes Study 36-item short form (SF-36) e EuroQoL 5D (EQ-5D) in condizioni basali e dopo 12 e 24 settimane di terapia. Vengono presentati i dati per i pazienti che hanno assunto il sildenafil per un periodo di 24 settimane.

**Risultati:** I pazienti trattati con sildenafil, rispetto a quelli trattati con placebo, hanno dimostrato un significativo miglioramento della capacità di esercizio a 12 settimane ( $p < 0,001$ ). Il miglioramento delle condizioni basali alla dodicesima settimana è stato osservato per tutti i domini del questionario SF-36 per i pazienti trattati con sildenafil, con modificazioni statisticamente significative, rispetto ai pazienti di controllo trattati con placebo, in termini di attività fisica ( $p < 0,001$ ), stato di salute generale ( $p < 0,001$ ) e vitalità ( $p < 0,05$ ). Miglioramenti statisticamente significativi sono stati osservati anche nell'ambito del questionario EQ-5D in termini dello stato di salute attuale ( $p < 0,01$ ) e dell'indice di utilità ( $p < 0,01$ ). Tali miglioramenti permanevano anche a distanza di 24 settimane. Per motivi di analisi dei dati, i pazienti in trattamento sono stati riuniti in un unico gruppo poiché i risultati del test del cammino di 6 minuti e dei questionari SF-36 ed EQ-5D non erano dipendenti dalla dose di farmaco somministrato.

**Conclusioni:** Il sildenafil migliora l'SRQV dei pazienti con IAP. Questi miglioramenti persistono per almeno 24 settimane. Gli effetti sono particolarmente evidenti a carico dei domini che richiamano l'attività fisica quotidiana e la percezione complessiva dello stato di salute da parte dei pazienti.

(CHEST Edizione Italiana 2008; 1:33-39)

**Parole chiave:** benefici paziente-percepiti; ipertensione polmonare; sildenafil; mantenimento del miglioramento della qualità di vita

**Abbreviazioni:** IC = intervallo di confidenza; EQ-5D = EuroQol; SRQV = salute relativa alla qualità di vita; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-item short form; 6MWD = test del cammino di 6 minuti; SUPER: Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension

L'ipertensione polmonare (IAP) è una rara patologia debilitante, caratterizzata da proliferazione e rimodellamento vascolare, progressivo incremento delle resistenze vascolari polmonari con successivo sviluppo di insufficienza ventricolare destra e morte prematura.<sup>1-3</sup> I pazienti con esperienza di IAP, se paragonati ad individui sani, presentano una compromissione dello stato di salute relativo alla qualità di vita (SRQV),<sup>4,5</sup> particolarmente in termini di riduzione dell'attività fisica, della tolleranza allo sforzo e del

sonno, incremento della sensibilità dolorifica, dello stato emotivo e tendenza all'isolamento sociale ( $p < 0,01$ ).<sup>5</sup> Chiaramente, l'SRQV è di notevole importanza in questo gruppo di pazienti<sup>6</sup> e costituisce un elemento essenziale per la valutazione delle conseguenze del trattamento.<sup>7,8</sup> Inoltre, le informazioni sull'SRQV facilitano il rapporto medico-paziente<sup>9</sup> e quindi sono di notevole importanza.<sup>10</sup> Nonostante questo, esistono pochi studi pubblicati sull'SRQV in pazienti con IAP. Gli studi<sup>5,6,11-15</sup> che hanno valutato l'SRQV in pa-

zienti con IAP hanno utilizzato, come metodo di valutazione principale, questionari sull'insufficienza cardiaca con conseguente variabilità dei risultati. Le valutazioni specifiche per patologia sono ampiamente più sensibili rispetto a quelle di tipo generico. Comunque, sino alla recente pubblicazione, Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review,<sup>16</sup> non erano state identificate valutazioni specifiche sulla SRVQ in pazienti con IAP.<sup>17</sup> Il Medical Outcomes Study 36-item short form (SF-36)<sup>18</sup> ha evidenziato e dimostrato delle valutazioni più appropriate nei confronti dei pazienti con IAP, in particolar modo sull'attività fisica in termini di capacità di salire le scale, sollevare pesi e percorrere una determinata distanza, tutti domini della SRVQ che sono drasticamente compromessi nei pazienti affetti da IAP. Questi domini si sono dimostrati rilevanti in maniera specifica per i pazienti e sensibili per effettuare delle modifiche in corso di trattamento. Pertanto, i questionari SF-36 e EuroQuol-5D (EQ-5D),<sup>19</sup> che costituiscono una metodica di valutazione più generica dello stato di salute, sono stati utilizzati nel Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension Study (SUPER), che è uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione per via orale di sildenafil in pazienti con IAP.<sup>20</sup> A differenza degli studi precedenti, il SUPER presenta, oltre ad una fase iniziale in doppio cieco, una fase in aperto che ha lo scopo di valutare se i benefici clinici del sildenafil<sup>20</sup> hanno un corrispettivo sull'SRVQ. I risultati delle valutazioni di entrambe le fasi dello studio sono riportati di seguito.

## MATERIALI E METODI

### Disegno dello studio

I dettagli completi sulla fase in doppio cieco dello studio SUPER sono stati riportati altrove.<sup>20</sup> In breve, sono stati randomizzati 278 pazienti, con IAP sintomatica, a cui è stato somministrato placebo o sildenafil per via orale al dosaggio di 20, 40 o 80 mg 3 volte al giorno per 12 settimane. I pazienti che avevano completato la

\*Dal Pulmonary Vascular Diseases Unit (Dr. Pepke-Zaba), Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, UK; and Pfizer Global Research Division (Ms. Gilbert, Ms. Collings, and Mr. Brown), Pfizer Ltd. Sandwich, Kent, UK.

Questo lavoro è stato sponsorizzato dalla Pfizer Ltd.

Il Dr. Pepke-Zaba è stato un consulente della Pfizer, srl; la Sig.ra Gilbert e la Sig.ra Collings sono attuali impiegate della Pfizer, srl; Il Sig. Brown è un ex impiegato della Pfizer, srl.

Manoscritto ricevuto il 12 marzo 2007; revisione accettata l'8 agosto 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Joanna Pepke-Zaba, PhD, Pulmonary Vascular Diseases Unit, Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Papworth Everard, Cambridge, CB3 8RE, UK; e-mail: [Joanna.PepkeZaba@papworth.nhs.uk](mailto:Joanna.PepkeZaba@papworth.nhs.uk)

(CHEST 2008; 133:183-189)

fase in doppio cieco dello studio erano eleggibili per partecipare alla fase di prolungamento in aperto con somministrazione della più alta dose tollerata, non superiore ad 80 mg 3 volte al giorno. Il farmaco in studio è stato associato alla terapia preesistente dei pazienti. I pazienti che al momento della randomizzazione assumevano terapie specifiche per l'IAP e che presentavano un test del cammino di 6 minuti (6MWD) < 100 o > 450 metri sono stati esclusi dallo studio. Lo scopo clinico principale è stato quello di misurare il 6MWD.<sup>21</sup> Lo studio è stato effettuato in accordo con i principi della Dichiarazione di Helsinki del 1989 (rivista nel 2000 ad Edimburgo), secondo regolamentazioni locali riguardanti l'utilizzo di nuovi agenti terapeutici nei paesi partecipanti allo studio ed approvato da comitati etici indipendenti, con consenso informato scritto ottenuto dai pazienti prima della randomizzazione.

### Valutazione della qualità di vita

Ai pazienti arruolati nello studio è stato chiesto di compilare i questionari SF-36<sup>18</sup> e EQ-5D<sup>19</sup> in condizioni basali, prima di ricevere qualunque tipo di trattamento, dopo 4 e 12 settimane (fine della fase in doppio-cieco dello studio) e, successivamente, dopo 24 settimane (fine della fase in aperto dello studio). I risultati ottenuti dopo 12 e 24 settimane sono stati confrontati con quelli delle condizioni basali.

SF-36: è un questionario generico, di ampia applicazione, a carattere multidimensionale, disegnato per valutare lo stato di salute generale, fisico e mentale di popolazioni ampie tramite utilizzo di un punteggio da 0 a 100.<sup>18</sup> Consiste in otto domini tematici combinati in modo tale da ottenere 2 punteggi complessivi: una componente relativa all'aspetto fisico, costituita dall'aspetto e dal funzionamento del fisico, dal grado di dolore corporeo, dallo stato di salute generale, ed una componente mentale, costituita dall'aspetto emotivo, dalla salute mentale, dall'attività sociale e dalla vitalità.

EQ-5D: è un questionario auto-compilato a carattere generale, ampiamente utilizzato per valutare lo stato di salute generale a completamento di altri questionari sulla SRVQ.<sup>19</sup> È stato dise-

**Tabella 1—Caratteristiche basali dei pazienti arruolati nello studio\***

Caratteristiche	Gruppo placebo (n = 70)	Gruppo sildenafil (n = 207)	Totale (n = 277)†
Sesso, N			
Maschi	13	55	68
Femmine	57	152	209
Età, anni	49 ± 17	49 ± 15	49 ± 15
Classe funzionale WHO, %			
I	1	0	< 1
II	46	36	39
III	49	61	58
IV	4	3	3
Diagnosi, %			
IAP idiopatica	60	64	63
IAP associata a MTC	31	30	30
IAP associata ad interventi chirurgici	9	6	6
6MWD, metri	344 ± 79	343 ± 82	344 ± 81

\*I valori sono espressi come medie ± DS, se non indicato diversamente. MTC = malattie del tessuto connettivo; OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità.

†Un paziente randomizzato nel gruppo sildenafil non ha assunto il farmaco in studio e quindi non è stato incluso nel gruppo di pazienti in trattamento.

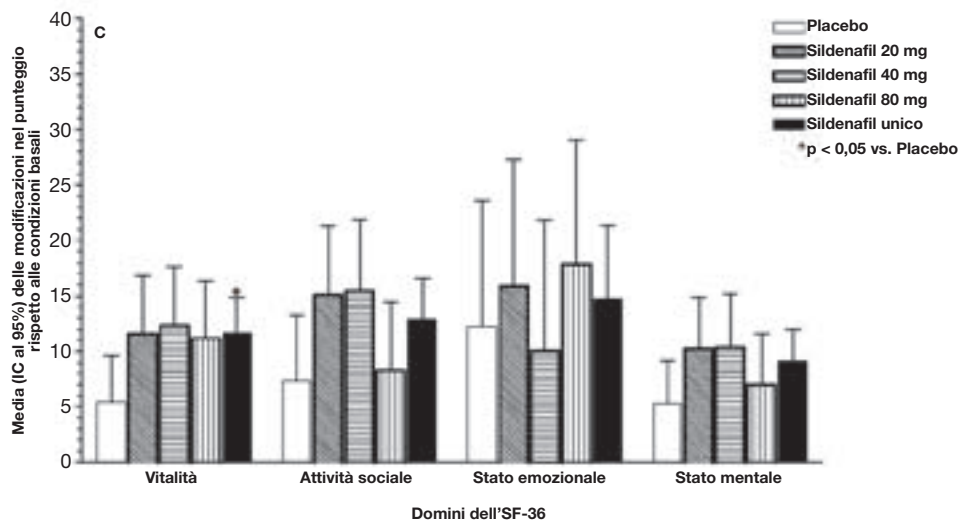
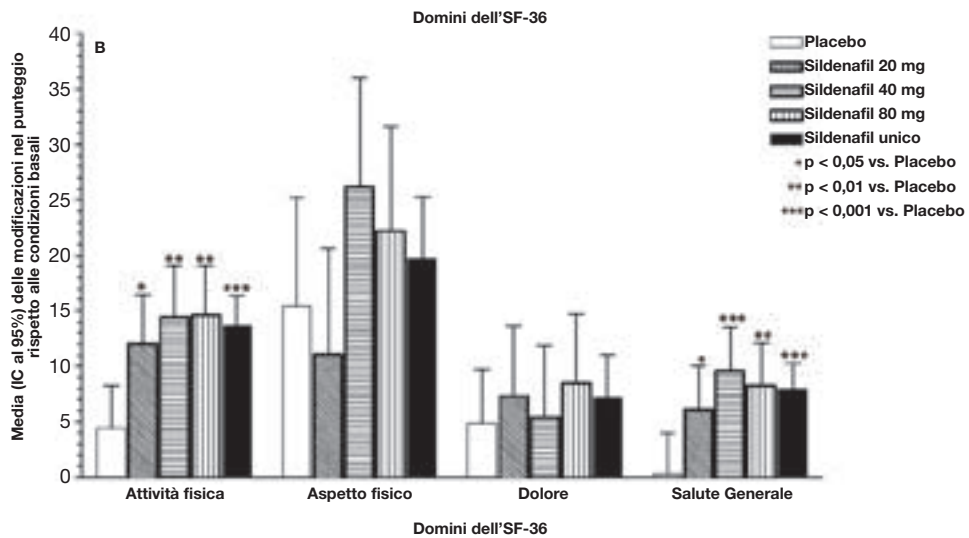
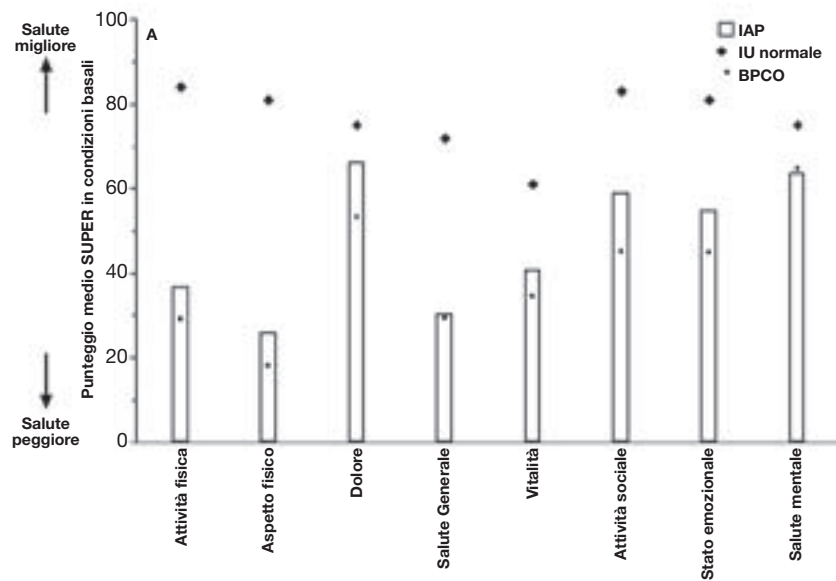


FIGURA 1. Punteggio dei domini dell'SF-36 dei pazienti con IAP in condizioni basali (in alto, A) e delle modificazioni nel punteggio dopo 12 settimane di trattamento (al centro, B, e in basso, C).

gnato per essere indipendente dalla patologia oggetto di studio, rilevante per ottenere risposte sulla salute o sull'età e libero da bias di nazionalità, elemento di particolare importanza negli studi clinici multicentrici come il SUPER. L'EQ-5D consiste in 5 scale che misurano il movimento, la capacità di auto-cura, l'attività quotidiana, il dolore/disagio, l'ansia/depressione, con un punteggio complessivo da 0 a 1. Inoltre, l'EQ-5D è dotato di una scala analogica auto-compilata che misura la percezione da parte del paziente del proprio stato di salute al momento della visita.

#### Analisi statistica

L'end point clinico principale, il test del cammino di 6 minuti (6MWD), è stato valutato utilizzando un t test per 2 campioni indipendenti che stratificava per la distanza percorsa in condizioni basali e l'eziologia ad un livello di significatività bilaterale di 0,01. Ogni aspetto dell'SRQV è stato analizzato utilizzando un t test non aggiustato effettuato ad un livello  $\alpha$  di significatività bilaterale di 0,05. È stato valutato l'impatto in ogni gruppo di trattamento e, dove non si riscontrava evidenza di risposta correlata alla dose di farmaco assunto, i tre gruppi di trattamento con sildenafil venivano riuniti in unico gruppo per effettuare la valutazione; i valori di p non venivano adattati per test multipli. Tutte le analisi efficaci sono state eseguite sulla popolazione in trattamento utilizzando l'ultima osservazione riportata. Per essere incluso nella popolazione da sottoporre a trattamento, ogni paziente doveva aver ricevuto il farmaco in studio, avere effettuato una valutazione basale ed almeno una post-basale. Durante la fase in doppio cieco dello studio, attraverso le varie scale è stata effettuata una valutazione post-basale nel 99% dei casi; soltanto il 4% dei punteggi è stato riportato oltre le quattro settimane. Pertanto, l'errore conseguente al dropout dei pazienti dovrebbe essere minimo.

## RISULTATI

### Caratteristiche basali

Le caratteristiche basali dei pazienti del gruppo trattato con placebo erano simili (Tabella 1) a quelle del gruppo in trattamento combinato con sildenafil, così come a quelle dei pazienti appartenenti ai gruppi individuali di trattamento con il farmaco.<sup>20</sup> La

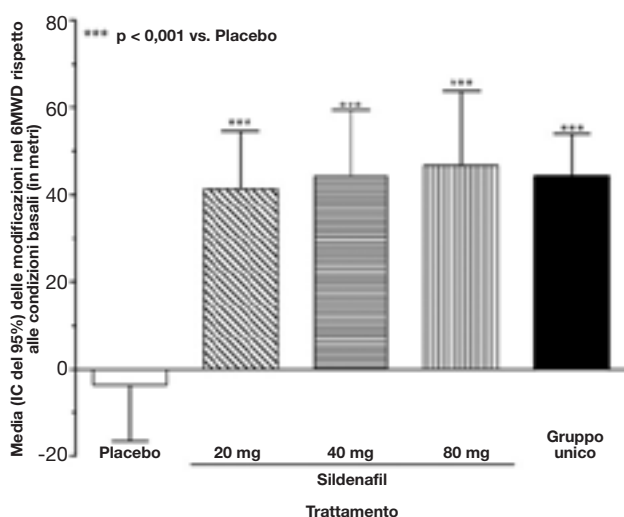


FIGURA 2. Miglioramento della capacità di esercizio dopo 12 settimane di trattamento.

media del risultato del 6MWD in condizioni basali, nella popolazione in studio, era di 344 metri, che è una capacità di esercizio ridotta se paragonata a quella di una popolazione sana.<sup>20,21</sup> I valori basali del questionario SF-36 (Figura 1, *in alto*, A) risultano alterati se paragonati alla normalità,<sup>22</sup> con maggiore riduzione del punteggio in riferimento all'aspetto e alla attività fisica.

### Capacità di esercizio

Un incremento significativo della capacità di esercizio, misurata utilizzando il 6MWD test, è stato osservato a distanza di 12 settimane in tutti i gruppi trattati con sildenafil (Figura 2). I risultati per i tre gruppi di trattamento sono stati riuniti quando non si riscontrava evidenza di risposta correlata alla dose (6MWD, 45,3, 46,1 e 49,7 metri, rispettivamente per quei pazienti che ricevevano 20, 40 e 80 mg di sildenafil;  $p < 0,001$ ). Questo miglioramento della capacità di esercizio, riscontrato nel gruppo trattato con sildenafil, permaneva a distanza di 24 settimane in quei pazienti ( $n = 184$ ) che proseguivano il trattamento con dosaggi di 80 mg 3 volte al giorno, con un incremento di 1,1 metri a partire dalla dodicesima settimana. I pazienti trattati con placebo ( $n = 60$ ), che iniziavano il trattamento con sildenafil a distanza di 12 settimane, mostravano un miglioramento nel 6MWD di 34,6 metri dopo 24 settimane, rispecchiando l'iniziale miglioramento osservato nel gruppo trattato con sildenafil.

### Valutazione della SRQV

Le modificazioni dalle condizioni basali alla dodicesima settimana, in ogni aspetto del questionario SF-36, sono state valutate in ogni gruppo di trattamento con sildenafil. I risultati di questi tre gruppi di trattamento sono stati riuniti, per queste analisi, in assenza di evidenza di risposta correlata alla dose di farmaco assunta. Miglioramenti statisticamente significativi sono stati osservati per ogni gruppo di trattamento e per i dati riuniti dei pazienti trattati con sildenafil, paragonati ai pazienti trattati con placebo, a distanza di 12 settimane nei seguenti domini del questionario SF-36: attività fisica (media: pazienti raggruppati trattati con sildenafil, 13,71; pazienti trattati con placebo, 4,48;  $p < 0,001$ ), stato di salute generale (media: pazienti riuniti trattati con sildenafil, 7,98; pazienti trattati con placebo, 0,31;  $p < 0,001$ ) [Figura 1, *centro*, B]. In maniera analoga, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi anche per quanto concerne il parametro vitalità (media: pazienti riuniti trattati con sildenafil, 11,69; pazienti trattati con placebo, 5,5;  $p < 0,05$ ) quando i dati erano raggruppati [Figura 1, *in basso*, C]. I miglioramenti statisticamente significativi osservati per i parametri attività fisica, salute generale e vitalità venivano mantenuti almeno per 24 settimane in quei

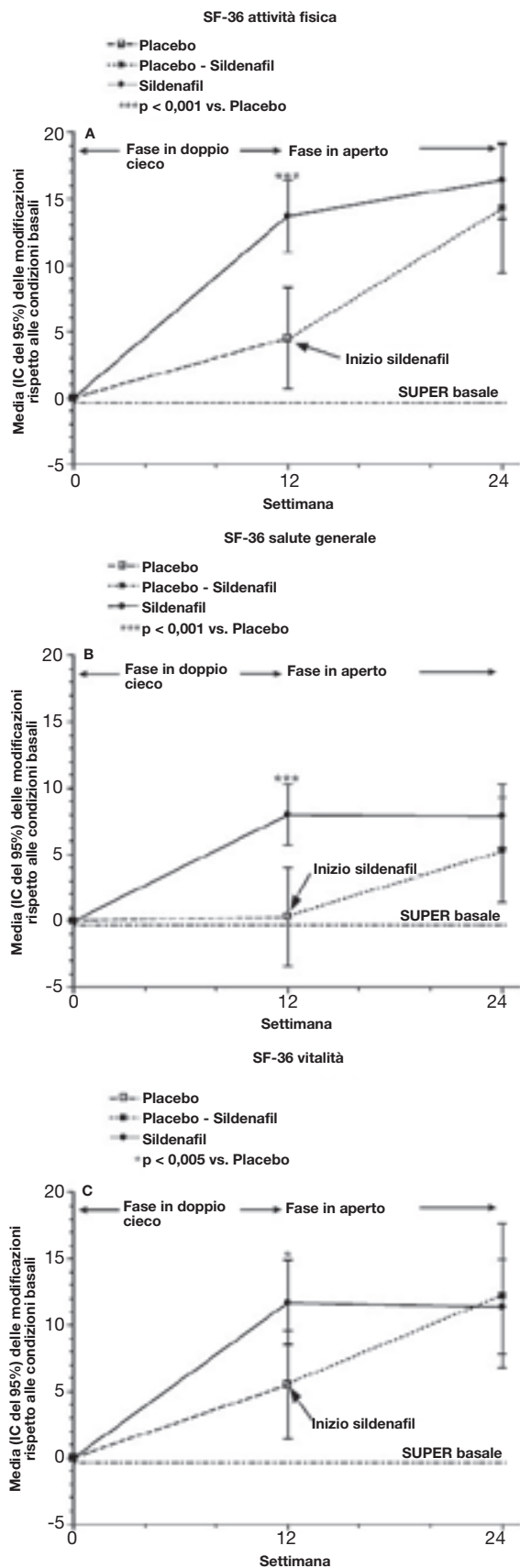


FIGURA 3. Modificazioni dei domini del questionario SF-36 relativi all'attività fisica, alla salute generale e alla vitalità dalle condizioni basali a 12 e 24 settimane.

pazienti che proseguivano il trattamento con sildenafil (Figura 3). Dalla dodicesima alla ventiquattresima settimana non sono stati osservati miglioramenti significativi per questi parametri. Le modificazioni riscontrate in termini di punteggio medio erano le seguenti: attività fisica, 2,2 (IC del 95%, 0,20-4,25); stato di salute generale, 0,0 (IC del 95%, 1,79-1,83); vitalità, -0,7 (IC del 95%, da -2,96 a 1,48);

È stata osservata una tendenza al miglioramento dalle condizioni basali alla dodicesima settimana, anche se non statisticamente significativa, a carico di altri domini del questionario SF-36 per i pazienti trattati con sildenafil analizzati sia come unico gruppo che per gruppi di trattamento (Figura 1, *al centro*, B, *in basso*, C). È stato riscontrato anche un effetto placebo su tutti i domini del questionario SF-36 con modificazioni minime per lo stato di salute generale (0,31; IC del 95%, da -3,35 a 3,97) e più ampie per l'aspetto fisico (15,44; IC del 95%, da 5,63 a 3,97) [Figura 1, *al centro*, B, *in basso*, C]. Molto più importanti sono le modificazioni riscontrate, da 12 a 24 settimane, per quanto concerne il trattamento con sildenafil in quei pazienti trattati inizialmente con placebo i cui miglioramenti erano simili a quelli evidenziati nel gruppo trattato con il farmaco (Figura 3).

Miglioramenti statisticamente significativi sono stati osservati, dalle condizioni basali a 12 settimane, nei pazienti trattati con sildenafil, rispetto a quelli trattati con placebo, per quanto concerne lo stato di salute ed il punteggio complessivo del questionario EQ-5D ( $p < 0,01$ ). Questi effetti sono rimasti invariati a distanza di 24 settimane in quei pazienti che hanno proseguito il trattamento con sildenafil, con un miglioramento, anche se non statisticamente significativo, a carico dello stato di salute attuale e un declino dell'indice di utilità (Figura 4). È stata riscontrata una tendenza al miglioramento, da 12 a 24 settimane, con il trattamento con sildenafil in quei soggetti che inizialmente erano stati trattati con placebo (Figura 4).

## DISCUSSIONE

Questi dati dimostrano che il trattamento con sildenafil, in associazione ai miglioramenti significativi della capacità di esercizio,<sup>20</sup> determina anche benefici in termini di SRQV in pazienti con IAP. Poiché non erano evidenti effetti dose-dipendenti sul 6MWD o sull'SRQV, i dati dei pazienti trattati con sildenafil sono stati riuniti ed analizzati come unico gruppo.

I dati basali confermano la considerevole compromissione, nei pazienti con IAP, della capacità di esercizio (6MWD test, 344 metri vs da 400 a 700 metri, rispettivamente)<sup>20,21</sup> e del punteggio della SRQV evidenziato con il questionario SF-36 (Figura 1, *in alto*, A).<sup>22</sup> Come previsto, questo impatto era molto più pronunciato in quei domini che esploravano l'attività

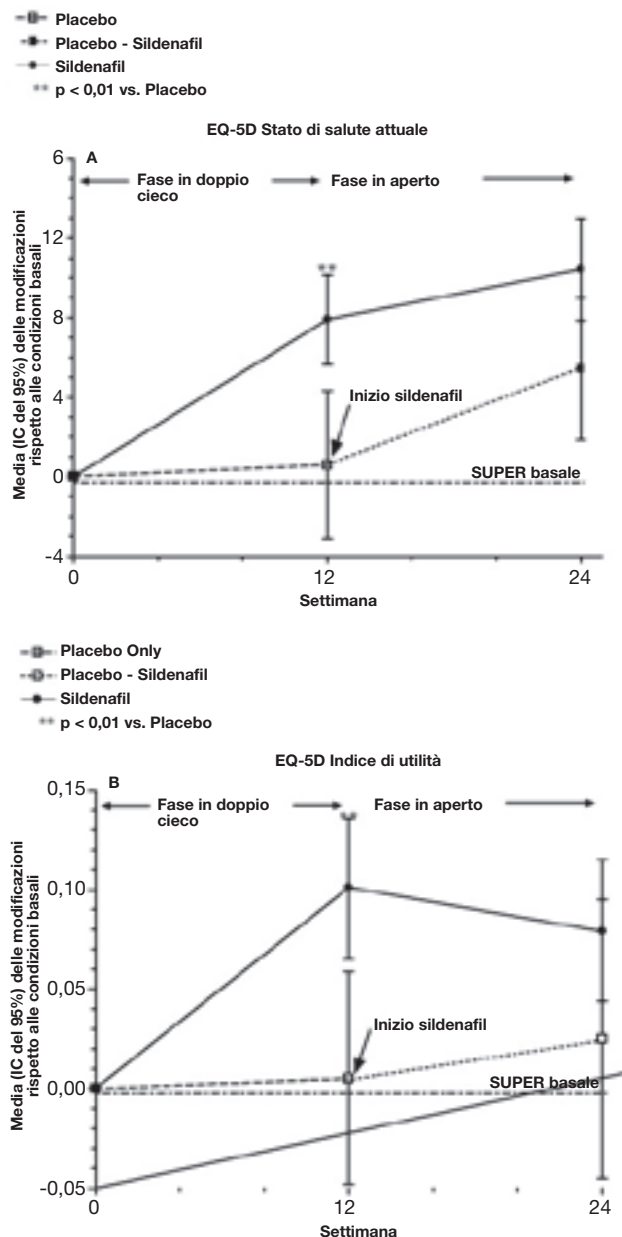


FIGURA 4. Modificazione degli aspetti del questionario EQ-5D in termini di stato di salute attuale ed indice di utilità dalle condizioni basali a 12 e 24 settimane.

fisica dove il grado di compromissione era paragonabile a quello osservato nei pazienti con BPCO.

Dopo 12 settimane di trattamento con sildenafil, il miglioramento osservato in tutti i domini dei questionari SF-36 e EQ-5D, indicava che i pazienti avvertivano che la loro SRQV complessiva era migliorata in risposta al trattamento. Come previsto, questi effetti erano più marcati nei domini più rilevanti che esprimevano l'impatto fisico della salute sulle attività quotidiane e la percezione dei pazienti dello stato complessivo di salute. Miglioramenti statisticamente significativi erano osservati nella capacità di esercizio a 12 settimane. Questo suggerisce che questi domini del questionario SF 36, benché generico, siano sensi-

bili alle modificazioni osservate in questa condizione come conseguenza del trattamento. I dati ottenuti a distanza di 24 settimane confermano che questi benefici vengono mantenuti per l'intera durata del tempo. La tendenza al miglioramento dello stato emozionale, sociale e mentale, a distanza di 12 settimane, può essere interpretata, come suggerisce l'evidenza, nel senso che l'incremento della capacità di esercizio indotta dal trattamento con sildenafil abbia effetti positivi anche sulla percezione da parte dei pazienti del loro stato emozionale e mentale.

I risultati ottenuti con il questionario EQ-5D, parallelamente a quelli ottenuti con l'SF36 tramite scala analogica visuale ed indice di utilità, mostrano che i benefici del trattamento sono statisticamente significativi rispetto a quelli del placebo a distanza di 12 settimane. Questi dati dimostrano in maniera indipendente, che il trattamento con sildenafil migliora lo stato fisico emozionale e il benessere mentale dei pazienti. Nonostante il punteggio ottenuto con scala analogica visuale tenda ad aumentare e quello con indice di utilità a diminuire leggermente da 12 a 24 settimane, queste modificazioni non sono statisticamente significative. Inoltre, i pazienti che inizialmente non sono stati trattati con placebo non mostravano miglioramenti significativi da 12 a 24 settimane, nell'ambito della valutazione con questionario EQ-5D, dopo che era stata intrapresa la terapia con sildenafil. Questo può essere dovuto al numero relativamente basso di pazienti, con conseguente incremento dell'IC, oppure al fatto che questa metodica non è sufficientemente sensibile per valutare i benefici del trattamento.

La determinazione degli effetti di un farmaco sull'SRQV sta assumendo un'importanza essenziale nella valutazione del suo impatto sulle conseguenze cliniche e di salute dei pazienti.<sup>6,7,10</sup> Studi precedenti,<sup>5,6,11-15</sup> che hanno valutato l'SRQV in pazienti con IAP hanno usato principalmente questionari sull'insufficienza cardiaca con risultati variabili. Sono stati dimostrati ampi benefici (ad es. minore fatica, maggiore energia, migliore percezione delle emozioni e maggiore capacità di controllo della malattia) utilizzando il Nottingham Health Profile (il questionario per l'insufficienza cardiaca cronica) e l'indice del grado di dispnea nei pazienti trattati con epoprostenolo.<sup>5,11</sup> La somministrazione sottocutanea del treprostenil ha comportato miglioramenti significativi nella valutazione del grado di compromissione fisica del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire ma non nei parametri dell'SRQV.<sup>12</sup> In un terzo studio,<sup>13</sup> i pazienti trattati con iloprost, per via inalatoria, presentavano miglioramenti della scala analogica visuale del questionario EQ-5D. Comunque, non sono state riscontrate differenze per i parametri dell'SRQV, tra pazienti trattati con beraprost e quelli trattati con placebo quando la valutazione veniva

effettuata utilizzando il Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.<sup>14</sup> Infine, in uno studio<sup>15</sup> in cui i pazienti venivano trattati con bosentan, lo scarso numero di soggetti ha limitato la potenza delle analisi sull'SRQV. Questa carenza di informazioni sulla valutazione dell'SRQV in pazienti con IAP è forse legata alla mancanza di strumenti patologia-specifici,<sup>17</sup> prima della recente pubblicazione del Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review.<sup>16</sup> Lo studio SUPER<sup>20</sup> è stato il primo studio clinico in doppio cieco, placebo-controllato, effettuato su ampia scala, che dimostrava i notevoli benefici nell'SRQV, dei pazienti con IAP trattati con sildenafil, utilizzando i questionari EF-36 e EQ-5D.<sup>18,19</sup>

Un potenziale limite di questa analisi è la mancanza di un gruppo di controllo con placebo nella porzione in aperto dello studio. Mentre potrebbe essere stato interessante capire l'ampiezza della differenza tra i pazienti trattati con sildenafil e quelli trattati con placebo per 24 settimane, la fase in aperto dello studio è stata deliberatamente realizzata senza un gruppo placebo, in quanto non sarebbe stato etico somministrare placebo ai pazienti una volta che l'efficacia del sildenafil era stata stabilita nelle 12 settimane della fase in doppio cieco dello studio. Un altro limite di questa analisi è che non sono stati utilizzati strumenti specifici per questa patologia per valutare l'SRQV; comunque, nessuno di questi strumenti era disponibile al momento dell'inizio dello studio. Non è sorprendente, che gli effetti significativi siano stati limitati ai domini considerati essere di notevole importanza per l'attività fisica o che fosse presente un effetto placebo notevolmente variabile, tale da complicare ulteriormente la comprensione degli effetti osservati sull'SRQV. Quest'ultimo punto può essere superato utilizzando una popolazione di pazienti più ampia,<sup>23</sup> ma poiché l'IAP è una patologia relativamente rara, uno studio clinico che esplori la reale potenza del questionario SF-36 può non essere fattibile. Sono necessari più studi clinici per stabilire se i miglioramenti riportati in questo lavoro vengono conservati oltre il periodo di 24 settimane dello studio.

**RINGRAZIAMENTI:** Gli autori ringraziano l'assistenza statistica effettuata da Michael Oakes, Microdata IT, Ltd, e l'assistenza editoriale, per la preparazione di questo manoscritto, effettuata da Mukund Nori, PhD, MBA, della Envision Pharma.

#### BIBLIOGRAFIA

- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1425–1436
- Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:2243–2278
- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1655–1665
- Flattery MP, Pinson JM, Savage L, et al. Living with pulmonary artery hypertension: patients' experiences. *Heart Lung* 2005; 34:99–107
- Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126:1452–1459
- Cenedese E, Speich R, Dorschner L, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J* 2006; 28:808–815
- Coons SJ, Rao S, Keininger DL, et al. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* 2000; 17:13–35
- Kopec JA, Willison KD. A comparative review of four preference-weighted measures of health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:317–325
- Higginson IJ, Carr AJ. Measuring quality of life: using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ* 2001; 322:1297–1300
- Ferguson RJ, Robinson AB, Splaine M. Use of the reliable change index to evaluate clinical significance in SF-36 outcomes. *Qual Life Res* 2002; 11:509–516
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:296–302
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800–804
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322–329
- Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2119–2125
- Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1212–1217
- McKenna SP, Doughty N, Meads DM, et al. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res* 2006; 15:103–115
- Höper MM, Oudiz RJ, Peacock A, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:S48–S55
- Ware JE Jr, Snow KK, Kosinski M. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Lincoln, RI: Quality Metric Inc, 2000
- Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33:337–343
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148–2157
- Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003; 48:783–785
- Okamoto LJ, Noonan M, DeBoisblanc BP, et al. Fluticasone propionate improves quality of life in patients with asthma requiring oral corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:455–461
- Walters SJ. Sample size and power estimation for studies with health related quality of life outcomes: a comparison of four methods using the SF-36. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2:26