



**Newsletter numero 75 del 01.03.2011**

---

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

---

Sommario

- **Eventi avversi endocrino-metabolici da antipsicotici di seconda generazione in bambini e adolescenti: una revisione sistematica**
- **Uso di farmaci inibitori della secrezione acida gastrica e rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale in ambiente ospedaliero**
- **Utilizzo degli inibitori di pompa protonica ed efficacia di alendronato per la prevenzione delle fratture**
- **Sunitinib maleato per il trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici**
- **Everolimus per il trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici avanzati**
- **Promettenti sviluppi nel trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici maligni**
- **Efficacia del vaccino quadrivalente contro l'infezione e le patologie causate da HPV nei soggetti di sesso maschile**
- **L'antagonista del recettore dell'angiotensina candesartan nel trattamento dello *stroke* acuto: i risultati dello studio SCAST (*Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial*)**
- **Beclometasone dipropionato come trattamento di salvataggio per i bambini con asma lieve persistente: i risultati dello studio TREXA (*Treating Children to Prevent Exacerbations of Asthma*)**

**- Dispositivi medici in evidenza –**

- **Prevenzione delle infezioni nelle unità di terapia intensiva: revisione della letteratura recente sulla gestione dei dispositivi medici invasivi**
- **Prevenzione del malfunzionamento dei cateteri usati in dialisi con l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante: i risultati dello studio PreCLOT (*Prevention of Dialysis Catheter Lumen Occlusion with rt-PA versus Heparin*)**
- **Progettazione di dispositivi medici: una prospettiva domiciliare**

**Eventi avversi endocrino-metabolici da antipsicotici di seconda generazione in bambini e adolescenti: una revisione sistematica**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Negli ultimi anni è stato osservato un crescente consumo di antipsicotici di seconda generazione nei bambini e negli adolescenti per il trattamento di disturbi psichiatrici e non. Alcuni tra questi farmaci hanno ricevuto in vari Paesi l'autorizzazione per alcune indicazioni pediatriche, ma l'uso *off-label* è ancora molto frequente, soprattutto per disturbi associati a comportamenti aggressivi o distruttivi derivanti da disordini pervasivi dello sviluppo (es. autismo, sindrome di Rett, sindrome di Asperger), disturbi alimentari, ritardo mentale, sindrome da deficit di attenzione e iperattività, sindrome di Tourette, schizofrenia ed altri disturbi psicotici, disordini bipolari e disturbo ossessivo-compulsivo.

Nei paesi dell'Unione Europea l'unico farmaco con indicazione approvata per il trattamento della schizofrenia negli adolescenti di 15-17 anni è l'aripirazolo. In alcuni singoli Paesi, come ad esempio il Belgio, il risperidone è stato autorizzato per l'uso in bambini ed adolescenti nella cura di gravi disturbi distruttivi. Recentemente, è stato osservato un aumento dell'impiego degli antipsicotici di seconda generazione nei disturbi comportamentali gravi di pazienti affetti da disturbi pervasivi dello sviluppo.

Purtroppo i dati riguardanti la sicurezza degli antipsicotici nei pazienti pediatrici sono piuttosto limitati. Da recenti evidenze sembrerebbe che bambini ed adolescenti presentino un rischio più alto rispetto agli adulti di iperprolattinemia, aumento di peso e disturbi metabolici indotti da antipsicotici.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di effettuare una revisione sistematica ed una valutazione critica della letteratura riguardante reazioni avverse endocrine e metaboliche da antipsicotici di seconda generazione nei pazienti pediatrici.

È stata effettuata una ricerca su Medline/Pubmed/Google Scholar di RCT controllati verso placebo di antipsicotici utilizzati in bambini e adolescenti (<18 anni), pubblicati dal 1996 fino al febbraio 2010. Sono stati esclusi gli studi che avessero come *target* principale o esclusivo gli adulti.

Sono stati revisionati in maniera sistematica i dati relativi all'aumento di peso a breve termine in RCT e *trial* in singolo cieco su neurolettici atipici con indicazione pediatrica (pubblicati dopo il 2000). Gli articoli duplicati riguardanti lo stesso studio o le analisi post-hoc dei dati combinati sono stati esclusi.

Complessivamente, sono stati individuati 31 RCT che includevano 3.595 pazienti pediatrici. Sono stati identificati 4 articoli che presentavano linee guida specifiche per bambini e adolescenti. Da una revisione sistematica di 18 lavori relativi a linee guida per lo *screening* del rischio metabolico nei pazienti adulti con schizofrenia, sono state estrapolate 4 pubblicazioni aggiuntive, che menzionavano anche pazienti di età <18 anni. Dei 31 RCT selezionati che riguardavano pazienti pediatrici con differenti diagnosi, 29 *trial* erano in doppio cieco e due studi non erano controllati verso placebo.

#### Peso corporeo

Il cambiamento medio del peso corporeo per gli antipsicotici di seconda generazione variava da -0,2 kg (ziprasidone) a 4,3 kg (olanzapina). Poiché i dati relativi all'aumento di peso erano adeguatamente riportati, è stato possibile per questo *outcome* effettuare una metanalisi formale su 24 *trial* relativi a 3.048 pazienti pediatrici con varie diagnosi e di età differente. Lo ziprasidone è stato associato al più basso peso corporeo (-0,04 kg; IC 95% da -0,38 a +0,30), seguito da aripirazolo (0,79 kg; 0,54-1,04), quetiapina (1,43 kg; 1,17-1,69) e risperidone (1,76 kg; 1,27-2,25) con effetto intermedio ed olanzapina associata con il maggiore aumento di peso (3,45 kg; 2,93-

3,97). Un significativo aumento di peso è risultato prevalente nei pazienti affetti da autismo che in genere erano più giovani e quindi meno esposti a pregressa somministrazione di antipsicotici.

#### Metabolismo

Gli effetti dei neurolettici atipici su metabolismo glucidico e lipidico sono stati meno studiati. Sembra che gli antipsicotici con maggiore effetto sul peso corporeo possiedano una maggiore influenza su glucidi e lipidi. Le soglie di glicemia a digiuno per prediabete (5,5-6,94 mmol/l) e diabete ( $\geq 6,99$  mmol/l) sono risultate sovrapponibili per pazienti pediatriche ed adulti.

#### Funzionalità tiroidea

La quetiapina è l'unico farmaco per cui si siano resi disponibili dati sulla funzionalità tiroidea, dai quali si evidenzia una riduzione della tiroxina totale serica (T4) farmaco-indotta.

#### Iperprolattinemia

È stato evidenziato che l'iperprolattinemia da antipsicotici è più pronunciata nei bambini postpuberali e negli adolescenti rispetto agli adulti. L'effetto sulla prolattina è stato associato in maggior misura a risperidone e paliperidone, seguiti da amisulpiride ed aloperidolo.

Il principale limite della revisione sistematica consiste nel numero esiguo di studi inclusi, elemento che ha impedito di valutare efficacemente tutti gli eventi avversi endocrino-metabolici da antipsicotici atipici.

La revisione dei dati ha confermato che i neurolettici atipici sono associati a effetti collaterali endocrini e cardiometabolici rilevanti e che i bambini e gli adolescenti hanno una maggiore propensione rispetto agli adulti a: insorgenza di iperprolattinemia, aumento di peso e disturbi metabolici ad esso associati.

Le reazioni avverse compaiono con maggiore frequenza nei primi tre mesi di terapia. Questi dati suggeriscono chiaramente la necessità di uno stretto e continuo monitoraggio degli eventi avversi endocrini e metabolici nei pazienti pediatriche.

**Conflitto di interesse:** lo studio non ha ricevuto finanziamenti; alcuni autori hanno ricevuto *grant* da svariate ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** antipsicotici, eventi endocrino-metabolici, bambini ed adolescenti.

#### **Riferimento bibliografico**

De Hert M et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. Eur Psychiatry. 2011; [in press]: doi:10.1016/j.eurpsy.2010.09.011.

### **Uso di farmaci inibitori della secrezione acida gastrica e rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale in ambiente ospedaliero**

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

L'uso di farmaci inibitori della secrezione acida nei pazienti ospedalizzati è aumentato significativamente negli ultimi anni, nonostante le più recenti linee guida sconsiglino questo tipo di trattamento in pazienti non ricoverati in reparti di terapia intensiva (*intensive care unit*, ICU).

Il trattamento con questi farmaci in pazienti ospedalizzati oltre a determinare un aumento dei costi sembra essere associato, come dimostrato da studi recenti, ad un incremento del rischio di infezioni da *clostridium difficile* (Howell MD. Arch Intern Med 2010; 170: 784-90; vedi [SIF-Farmaci in](#)

Evidenza n.59 del 01-06-2010) e di polmonite acquisita in ospedale (Herzig SJ. JAMA 2009; 301: 2120-28; vedi SIF-Farmaci in Evidenza n.38 del 15-06-2009).

Gli obiettivi dello studio sono stati la valutazione dell'incidenza di sanguinamento gastrointestinale (GI) in ambiente nosocomiale e dell'effetto dei farmaci inibitori dell'acidità gastrica sulle complicanze del sanguinamento GI in pazienti ricoverati al di fuori di ICU.

In questo studio di coorte sono stati analizzati i ricoveri in un centro medico universitario di Boston nel periodo compreso tra gennaio 2004 e dicembre 2007.

I dati sono stati estratti da un database in cui sono raccolte prospetticamente tutte le informazioni specifiche relative ai pazienti e ad ogni singolo ricovero, includendo i pazienti di età  $\geq 18$  anni e con una degenza di almeno 3 giorni.

Sono stati esclusi tutti i pazienti ricoverati con diagnosi primaria di sanguinamento GI.

L'esposizione a farmaci inibitori della secrezione acida gastrica è stata definita come la dispensazione di inibitori di pompa protonica o inibitori del recettore H<sub>2</sub>-istaminergico durante il ricovero a partire dalla comparsa del sanguinamento GI.

Sono state valutate anche alcune covariate, quali età, razza, stagione e giorno della settimana di ricovero, trattamento al ricovero (somministrazione di farmaci *versus* altro trattamento), ricovero d'urgenza e somministrazione di specifiche classi di farmaci durante il ricovero (compresi antinfiammatori non steroidei, corticosteroidi per uso sistemico, anticoagulanti a dosi profilattiche o terapeutiche ed antiplateletici), come predittori d'uso di farmaci inibitori della secrezione acida.

L'*outcome* primario era rappresentato dalla valutazione dei casi di sanguinamento GI, definiti come qualunque manifestazione di sanguinamento GI (ematemesi, aspirato di materiale gastrico "a fondo di caffè", melena o ematochezia) comparsa a partire a partire dalle 24 ore successive al ricovero, in pazienti non ricoverati in ICU.

L'*outcome* secondario era rappresentato dalla valutazione dei codici ICD9 relativi a procedure endoscopiche del tratto GI superiore e dalla ricezione di almeno 2 unità di sangue durante il periodo di ricovero.

Sono stati analizzati in totale 136.529 ricoveri, di cui 79.287 rispondenti ai criteri di inclusione dello studio. L'età media della coorte è risultata pari a 56 (18-107) anni, il 41% del campione era costituito da uomini e il 59% aveva ricevuto almeno una somministrazione di inibitori della secrezione gastrica al momento del ricovero.

Del gruppo esposto a inibitori della secrezione gastrica, l'81% è stato trattato con inibitori di pompa protonica e il 29% con inibitori del recettore H<sub>2</sub> istaminergico, mentre un piccolo numero di pazienti è stato trattato con entrambi i farmaci.

L'*outcome* primario di sanguinamento GI si è realizzato nello 0,29% dei casi mentre l'*outcome* secondario (emorragie GI clinicamente significative) nello 0,22% dei casi.

Il valore non aggiustato dell'incidenza di emorragia GI in ambiente ospedaliero è risultato maggiore nel gruppo esposto a inibitori della secrezione gastrica rispetto al gruppo dei non esposti (0,33% *versus* 0,22%; OR 1,53; IC 95% 1,15-2,03). Il valore di incidenza non aggiustato di sanguinamento GI clinicamente significativo è risultato maggiore nel gruppo degli esposti a inibitori della secrezione gastrica rispetto ai non esposti (0,26% *versus* 0,18%; 1,44, 1,05-1,98).

Dei 224 casi di sanguinamento GI ospedaliero, 186 sono stati definiti come ematemesi, aspirato nasogastrico con residui a "fondi di caffè", e/o melena, mentre 38 casi sono stati definiti come ematochezia. Dopo esclusione dei casi di ematochezia, l'effetto stimato dell'associazione tra farmaci inibitori della secrezione acida e sanguinamento GI ospedaliero non è risultato variato (0,59; 0,39-0,91).

Dopo un processo di *matching* sui ricoveri effettuato al fine di rendere più omogenee le caratteristiche al basale tra i due gruppi di pazienti (trattati *versus* non trattati con inibitori della

secrezione acida gastrica), l'incidenza dei sanguinamenti GI è risultata identica a quella rilevata nell'intera coorte (0,29%). Dopo aggiustamento dei valori è risultata un'associazione significativa tra esposizione a inibitori della secrezione acida ed emorragie gastrointestinali in ambiente ospedaliero con risultati opposti rispetto all'analisi non aggiustata (OR 0,63; 0,42-0,93). Un'associazione analoga è stata rilevata anche rispetto all'*outcome* secondario di sanguinamento GI clinicamente rilevante (0,58, 0,37-0,91).

Sulla base di queste stime di incidenza e di effetti, è risultato necessario trattare con inibitori della secrezione acida 770 pazienti per prevenire un singolo episodio di sanguinamento GI in ambiente nosocomiale e 834 pazienti per prevenire un singolo episodio di sanguinamento GI clinicamente rilevante.

Lo studio presenta alcuni limiti quali mancanza di informazioni temporali correlate ai codici di dimissione ICD-9-CM; impossibilità di effettuare un'analisi specifica relativa agli inibitori del recettore H<sub>2</sub>-istaminergico; impossibilità di accertare se i pazienti erano trattati con inibitori della secrezione acida a scopo profilattico già prima del ricovero; impossibilità di generalizzare i risultati, nonostante la valutazione di circa 80.000 cartelle cliniche e un *follow-up* di 4 anni, a causa della natura monocentrica dello studio.

I casi di sanguinamento gastrointestinale ospedaliero al di fuori delle unità di terapia intensiva sono un evento piuttosto raro.

Nonostante i farmaci inibitori della secrezione gastrica esercitino un effetto protettivo, il numero di pazienti da trattare per prevenire un singolo caso di sanguinamento gastrointestinale ospedaliero è relativamente alto, supportando così la tesi che sconsiglia un uso routinario in profilassi degli inibitori della secrezione acida nei pazienti ospedalizzati non critici.

Il commento che accompagna lo studio sottolinea che spesso la terapia con inibitori della secrezione acida viene proseguita anche in assenza di una reale necessità e quindi la somministrazione di questi farmaci rappresenta solo un'ulteriore aggiunta ad un elenco di farmaci in continua crescita.

**Conflitto di interesse:** non è stato dichiarato alcun conflitto di interesse. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti che non coinvolgono la conduzione dello studio.

**Parole chiave:** inibitori della secrezione acida gastrica, sanguinamento gastrointestinale, studio di coorte.

#### Riferimenti bibliografici

Herzig SJ et al. Acid-suppressive medication use and the risk for nosocomial gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2011; doi: 10.1001/archinternmed.2011.14.

Katz MH. Opportunities to decrease inappropriate uses of proton pump inhibitors. *Arch Intern Med* 2011; doi:10.1001/archinternmed.2011.21.

### Utilizzo degli inibitori di pompa protonica ed efficacia di alendronato per la prevenzione delle fratture

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Gli inibitori di pompa protonica (PPI) sono ampiamente utilizzati dalla popolazione anziana, nella quale è considerevole la somministrazione concomitante di terapie con bifosfonati. Potenzialmente, i PPI interferiscono con l'assorbimento del calcio, della vitamina B12 e dei bifosfonati *per os*, con ripercussioni sulla pompa protonica degli osteoclasti. Studi osservazionali, inoltre, hanno mostrato che i pazienti trattati con i PPI costituiscono un gruppo ad elevato rischio di fratture osteoporotiche.

L'obiettivo di questo studio di coorte, in aperto, basato sulla popolazione, era verificare l'ipotesi che l'uso concomitante di PPI e di alendronato è associato ad una riduzione dose-dipendente dell'effetto protettivo del bifosfonato sulle fratture dell'anca.

Lo studio, condotto in Danimarca, ha incluso tutti i pazienti di almeno 35 anni di età che avevano iniziato la terapia con alendronato nel periodo gennaio 1996-dicembre 2005, mai trattati in precedenza con farmaci per l'osteoporosi (modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni, bifosfonati, analoghi dell'ormone paratiroideo o stronzio ranelato).

La data in cui era stata effettuata la prima prescrizione di alendronato era la data indice. Sono state identificate tutte le prescrizioni di PPI, di antistaminici anti-H<sub>2</sub> e di glucocorticoidi orali e sono state definite due finestre temporali di esposizione: 1) uso basale, ossia qualunque prescrizione emessa nei 12 mesi precedenti la data indice; 2) uso concomitante, cioè qualunque prescrizione effettuata nel corso dei primi 36 mesi di trattamento con alendronato, interrotte dalla rilevazione di fratture o di decesso. Tutte le esposizioni ai farmaci sono state espresse in DDD (*Defined Daily Doses*), come stabilito dal WHO.

L'*outcome* primario dello studio era la frattura dell'anca (del collo del femore o intertrocanterica), mentre quello secondario comprendeva le fratture della colonna vertebrale, dell'avambraccio o dell'omero.

La coorte inclusa nello studio era costituita da 38.088 nuovi utilizzatori di alendronato (6.431 uomini e 31.657 donne, con età media 70,4 anni), con una durata media di *follow-up* di 3,5 anni. Nei 12 mesi precedenti la data indice, il 26% dei soggetti aveva ricevuto prescrizioni di glucocorticoidi orali, il 5,5% di antistaminici anti-H<sub>2</sub> e il 18% di PPI (soprattutto esomeprazolo e omeprazolo).

In un totale di 2.071 soggetti si è verificata una frattura dell'anca mentre le fratture osteoporotiche maggiori a livello di colonna vertebrale, avambraccio o omero sono state rilevate in 1.110 pazienti.

Per quanto riguarda l'*outcome* primario, la frattura dell'anca, l'interazione con l'uso concomitante dei PPI è stata staticamente significativa ( $p < 0,05$ ). L'attenuazione della riduzione del rischio dipendeva dalla dose cumulativa di PPI: un'esposizione ad una dose di PPI tra 1 e 359 DDD non ha determinato nessun effetto sulla risposta al trattamento a livello dell'anca; lo stesso non poteva essere affermato per esposizioni maggiori. Infatti, non è stato possibile dimostrare alcuna riduzione del rischio con alendronato in corrispondenza di esposizioni a più di 360 DDD di un PPI.

Non è stata invece rilevata alcuna interazione significativa tra uso di PPI e risposta al trattamento con alendronato per le fratture a livello di colonna vertebrale, avambraccio o omero.

L'interazione tra alendronato e somministrazione concomitante di PPI sul rischio di frattura dell'anca è stata statisticamente significativa solo per i pazienti >70 anni di età. La differenza in termini di tasso di fratture dell'anca tra gli utilizzatori e i non utilizzatori di PPI in soggetti <70 anni è stata calcolata in funzione delle differenti caratteristiche basali e dell'aderenza al trattamento.

Al contrario di quanto osservato per gli utilizzatori di PPI, la somministrazione concomitante di antistaminici anti-H<sub>2</sub> non ha modificato la risposta al trattamento con alendronato. Con l'uso di glucocorticoidi orali, invece, è stata osservata un'interazione significativa ( $p = 0,02$ ) il cui significato era tuttavia opposto a quanto verificatosi con i PPI, indicando un beneficio leggermente maggiore tra i soggetti esposti ai glucocorticoidi orali.

In pazienti anziani in terapia con alendronato, l'uso concomitante di PPI è stato associato ad una perdita di protezione, dose-dipendente, nei confronti delle fratture dell'anca.

A causa dei limiti degli studi osservazionali, non può essere stabilita una relazione causale certa tra gli eventi, tuttavia la relazione dose-risposta e il non avere osservato un effetto simile con l'uso precedente di PPI, fornisce un razionale per scoraggiare la somministrazione concomitante di PPI,

per il controllo della sintomatologia del tratto gastrointestinale superiore, e bifosfonati orali.

Nonostante siano state considerate sia le comorbidità che le co-somministrazioni di altri farmaci, è possibile che la differenza della risposta all'alendronato non sia stata condizionata dall'uso dei PPI, ma da fattori di rischio per l'osteoporosi di tipo non scheletrico che potrebbero avere determinato la mancanza di risposta alla terapia con i bifosfonati. Tuttavia, a supportare la relazione causale tra la perdita di efficacia dell'alendronato e uso di PPI, vi era la relazione dose-risposta, l'impatto dell'impiego corrente ma non passato dei PPI e l'assenza di effetti simili con gli antistaminici anti-H<sub>2</sub>.

Un commento allo studio ricorda la pubblicazione, sulla medesima rivista, di altri 3 studi sui rischi dei PPI (vedi *SIF Farmaci in Evidenza n. 59 del 01-06-2010*): nel primo (Gray SL et al. *Arch Intern Med* 2010; 170: 765-71), è stato osservato che i PPI erano associati ad un aumento dell'incidenza di fratture alla colonna vertebrale, al braccio e totali; il secondo ed il terzo studio (Linsky A et al. *Arch Intern Med* 2010; 170: 772-78; Howell MD et al. *Arch Intern Med* 2010; 170: 784-90) hanno evidenziato una correlazione tra PPI e incremento del rischio di infezioni da *C. difficile*. Successivamente alla pubblicazione di questi studi, la FDA ha pubblicato un alert sull'aumento del rischio di fratture a livello di anca, polso e colonna vertebrale in seguito all'uso dei PPI ad alte dosi o a lungo termine.

**Conflitto di interesse:** gli autori dello studio, ma non dell'editoriale, riportano conflitti di interesse con diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** interazione PPI/alendronato, fratture, studio di coorte in aperto.

#### Riferimenti bibliografici

Abrahamsen B et al. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 2011; doi:10.1001/archinternmed.2011.20.

Katz MH. Opportunities to decrease inappropriate uses of proton pump inhibitors. *Arch Intern Med* 2011; doi:10.1001/archinternmed.2011.21.

#### Sunitinib maleato per il trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Nei trial di fase I e II il sunitinib, un inibitore multi-target della tirosin-chinasi, ha dimostrato un'attività antitumorale nei pazienti con tumori neuroendocrini pancreatici (Faivre S. et al., *J Clin Oncol* 2006, 24:25-35; Kulke MH et al., *J Clin Oncol* 2008, 26: 3403-10).

Lo scopo di questo studio, di fase III, multinazionale, in doppio cieco, randomizzato e controllato contro placebo, è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di una somministrazione quotidiana di sunitinib in pazienti con tumori neuroendocrini pancreatici in stadio avanzato.

Sono stati inclusi pazienti con tumori endocrini pancreatici ben differenziati, confermati patologicamente, allo stadio avanzato, metastatico o entrambi, e considerati non idonei alla chirurgia. Altri criteri di inclusione sono stati: progressione della malattia documentata nei precedenti 12 mesi valutata in accordo ai "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST); una o più lesioni target misurabili; Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0 o 1 (0: pazienti in piena attività; 1: pazienti con attività fisica limitata, ma deambulanti e in grado di svolgere un'attività lavorativa leggera o di natura sedentaria, come leggeri lavori di casa o lavoro d'ufficio, e con adeguate funzioni ematologiche, epatiche e renali).

Sono stati esclusi i pazienti con tumori neuroendocrini pancreatici scarsamente differenziati, trattati in precedenza con inibitori della tirosin-chinasi o di VEGF, con eventi cardiaci o embolismo polmonare nei 12 mesi precedenti, con aritmia o prolungamento dell'intervallo QT (corretto per la frequenza cardiaca), con metastasi cerebrali sintomatiche o frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 50\%$ .

Tra giugno 2007 e aprile 2009, 171 pazienti afferenti a 42 centri di 11 nazioni (compresa l'Italia) sono stati randomizzati a ricevere sunitinib (*per os*, 37,5 mg/die) o placebo. Le caratteristiche basali dei due gruppi in studio erano simili. Il trattamento è stato protratto fino alla progressione documentata (secondo i RECIST); al verificarsi di eventi avversi inaccettabili o al decesso del paziente. Le valutazioni cliniche, le analisi biologiche e la TAC sono state effettuate allo screening, alla settimana 5, 9 e in seguito ogni 8 settimane; in caso di progressione presunta, al termine dello studio o al momento del ritiro dallo stesso. La *compliance* e la sicurezza sono state valutate ogni 4 settimane e alla fine del trattamento.

L'*end-point* primario è stata la sopravvivenza libera da progressione, definita come il tempo trascorso tra la randomizzazione e la prima evidenza di progressione o la morte da ogni causa.

Gli *end-point* secondari di efficacia hanno incluso la sopravvivenza globale, la frequenza di risposta oggettiva, il tempo alla risposta tumorale, la durata della risposta, la sicurezza e gli *outcome* riportati dal paziente.

A febbraio 2009 il comitato per il monitoraggio sulla sicurezza ha raccomandato l'interruzione dello studio a causa dell'elevato numero di morti e di eventi avversi gravi nel gruppo placebo e della differenza nella sopravvivenza libera da progressione a favore del sunitinib.

L'ultimo paziente ha ricevuto il farmaco in studio nell'aprile 2009, momento in cui la randomizzazione è stata smascherata ed è stato offerto ai pazienti un trattamento con sunitinib in aperto in un trial separato; 44 pazienti del gruppo sunitinib e 59 di quello placebo sono stati inclusi nel nuovo studio.

I pazienti hanno ricevuto mediamente sunitinib per 4,6 mesi e placebo per 3,7 mesi. Il 22% dei pazienti randomizzati a sunitinib è rimasto nello studio per più di 1 anno *versus* il 5% di quelli del gruppo placebo. Le ragioni più frequenti di interruzione dello studio sono state: progressione della malattia (22% con sunitinib *versus* 55% con placebo), fine del trial (48% *versus* 19%) ed eventi avversi (17% *versus* 8%). I più comuni eventi avversi che hanno causato la sospensione del trattamento nel gruppo sunitinib sono stati: fatica (4% dei pazienti), diarrea (2%) e insufficienza cardiaca (2%).

Al 15 aprile 2009 sono stati registrati 81 casi di progressione di malattia o di morte. Con sunitinib è stato osservato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione: 11,4 mesi con sunitinib *versus* 5,5 mesi con placebo (HR 0,42; IC 95%: 0,26-0,66;  $p < 0,001$ ). La probabilità di sopravvivenza libera da malattia a 6 mesi è stata del 71,3% nel gruppo sunitinib e del 43,2% nel gruppo placebo. Nel gruppo sunitinib si sono verificati 9 decessi (10%), 21 (25%) in quello placebo, anche se la maggior parte dei pazienti era ancora nel periodo di follow-up alla data dell'interruzione dello studio.

L'HR per il decesso è stato 0,41 (0,19-0,89;  $p = 0,02$ ) in favore di sunitinib. Nel gruppo sunitinib, 8 pazienti hanno avuto una risposta tumorale confermata (2 con risposta completa e 6 parziale); la frequenza della risposta oggettiva con sunitinib è stata del 9,3% (3,2-15,4), mentre non è stata rilevata alcuna risposta oggettiva con placebo. Solo 1 degli 8 pazienti con risposta oggettiva ha manifestato progressione di malattia prima della chiusura del trial.

La maggior parte degli eventi avversi in entrambi i gruppi è stata di grado 1 o 2, con eventi di grado 3 o 4 più comuni nel gruppo sunitinib. Gli eventi avversi più comuni associati a sunitinib sono stati diarrea, nausea, astenia, vomito e fatica, ognuno verificatosi in  $\geq 30\%$  di pazienti. Vomito, astenia e

fatica si sono verificati con la stessa frequenza nei gruppi. Il dolore addominale e alla schiena è stato più comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo. I più comuni eventi avversi di grado 3 e 4 nel gruppo sunitinib sono stati neutropenia (12%) e ipertensione (10%).

Non è stata rilevata alcuna differenza tra i gruppi sulla qualità della vita e dal punto di vista cognitivo, emozionale, fisico e sociale o per quanto riguarda altri sintomi o scale di valutazione sia al basale che ad altri *time-point*, ad eccezione della diarrea. I pazienti che hanno ricevuto sunitinib hanno infatti avuto un peggioramento clinicamente e statisticamente significativo della diarrea (21,4 punti di differenza,  $p < 0,001$ ) e dell'insonnia ( $p = 0,04$ ), ma cambiando il metodo di valutazione statistica, quest'ultimo effetto avverso non è più risultato statisticamente significativo.

La sopravvivenza media libera da progressione di malattia tra i pazienti che ricevevano sunitinib è risultata più che raddoppiata rispetto a quella dei pazienti trattati con placebo, suggerendo che i tumori neuroendocrini possono essere particolarmente sensibili all'inibizione combinata di VEGFR e PDGFR. Inoltre, questo risultato è stato ottenuto senza rilevare un peggioramento della qualità della vita dei pazienti ed è risultato associato ad un ritardato deterioramento della qualità di vita e del funzionamento fisico ed emozionale.

Questi risultati dimostrano che la somministrazione quotidiana di sunitinib determina un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione, della frequenza di risposta oggettiva e della sopravvivenza globale tra pazienti con tumori neuroendocrini pancreatici.

Questi risultati sono particolarmente importanti a causa del limitato numero di opzioni terapeutiche efficaci per la patologia in stadio avanzato.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato sponsorizzato dalla Pfizer.

**Parole chiave:** sunitinib, tumori neuroendocrini pancreatici, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Eric-Raymond M. et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *NEJM* 2011; 364: 501-13.

### Everolimus per il trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici avanzati

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Due recenti studi di fase II hanno dimostrato la promettente attività antitumorale dell'everolimus (un inibitore della serina-treonina chinasi mTOR) in pazienti con tumori neuroendocrini pancreatici (Yao et al. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:4311-4318; Yao et al. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28:69-76).

RAD001 in *Advanced Neuroendocrine Tumors, third trial* (RADIANT-3) è uno studio internazionale, multicentrico, in doppio cieco, di Fase III, condotto per stabilire se l'everolimus, rispetto al placebo, possa prolungare la sopravvivenza libera da progressione dei pazienti con tumori neuroendocrini pancreatici avanzati.

Sono stati arruolati pazienti con: età  $\geq 18$  anni; tumori neuroendocrini pancreatici avanzati di grado basso o intermedio (non resecabili o metastatici); documentazione radiologica di progressione della malattia (aumento inequivocabile della dimensione dei tumori) nei 12 mesi precedenti la randomizzazione. Ulteriori criteri di eleggibilità sono stati: presenza di una malattia misurabile, in accordo ai *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.0; *World Health Organization performance status*  $\leq 2$  (0: paziente pienamente attivo e capace di eseguire tutte le attività che svolgeva prima della malattia senza restrizioni; 1: paziente con restrizioni nelle attività

strenue, ma deambulante e capace di svolgere attività leggere o di natura sedentaria, come leggere mansioni domestiche o d'ufficio; 2: paziente deambulante, non allettato e per circa metà delle ore di veglia capace di prendersi cura di sé, ma non in grado di svolgere alcuna attività lavorativa); adeguata funzionalità del midollo osseo, renale ed epatica; adeguato controllo delle concentrazioni del glucosio e dei lipidi.

Sono stati considerati ineleggibili i pazienti con: embolizzazioni dell'arteria epatica nei 6 mesi precedenti la randomizzazione (nel mese precedente se in presenza di altri siti di malattia misurabile), crioablazione o ablazione con radioterapia di metastasi epatiche entro 2 mesi dall'arruolamento; qualsiasi condizione medica severa o incontrollata; precedente terapia con inibitori di mTOR o trattamento protratto con glucocorticoidi o immunosoppressori.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere everolimus (*per os*, 10 mg/die) o placebo, in combinazione con le migliori cure possibili. Inoltre, sono stati stratificati in accordo allo *status* al momento dell'arruolamento, relativamente al fatto di aver ricevuto in precedenza chemioterapia (si *versus* no) e al punteggio WHO *performance status* (0 *versus* 1 o 2). Il trattamento è stato protratto fino alla progressione della malattia, alla comparsa di un effetto tossico inaccettabile, alla sospensione del trattamento  $\geq 3$  mesi o al ritiro del consenso. Poiché lo studio ha coinvolto pazienti con una malattia rara, per ragioni etiche, ai pazienti che inizialmente sono stati assegnati al gruppo placebo è stato consentito di passare al trattamento in aperto con everolimus, nonostante la potenziale influenza sull'analisi dell'*end point* di sopravvivenza complessiva. Le dosi sono stati diminuite o la somministrazione posticipata se i pazienti manifestavano eventi avversi significativi, ritenuti correlati al trattamento in studio.

L'*end point* primario è stato la sopravvivenza libera da progressione, in accordo ai RECIST e definita come il tempo dalla randomizzazione alla prima documentazione di progressione della malattia o alla morte per qualunque causa. L'efficacia è stata valutata (secondo un'analisi *intention-to-treat*) su tutti i pazienti randomizzati. Le misurazioni dei tumori (tramite TAC o RMN) sono state effettuate al basale e ripetute ogni 12 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio e sono stati sottoposti ad almeno una visita durante il *follow-up* e ad una valutazione per la sicurezza (monitoraggio e registrazione di tutti gli eventi avversi, monitoraggio dei parametri ematologici e biochimici, segni vitali e visite mediche ogni 4 settimane).

Tra luglio 2007 e maggio 2009, 410 pazienti, afferenti a 82 centri in 18 stati (compresa l'Italia), sono stati assegnati al gruppo everolimus (n=207) o a quello placebo (n=203). Le caratteristiche demografiche e cliniche all'arruolamento sono risultate ben bilanciate tra i due gruppi: età 57 anni, maschi circa 55%, WHO *performance status* 0 (66%), 1 (31%) e 2 (3%); tumori ben differenziati (83%), moderatamente differenziati (16%), differenziazione sconosciuta (1%); metastasi epatiche (>90% dei pazienti). Il 24% dei pazienti ha avuto una diagnosi di gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, insulinoma o somatostatina. Il 23% di quelli nel gruppo everolimus e il 20% nel gruppo placebo hanno ricevuto in precedenza radioterapia; il 50%, per entrambi i gruppi, chemioterapia, e terapia con analogo della somatostatina (rispettivamente 49% e 50%). La terapia con analogo della somatostatina, nell'ambito della migliore terapia di supporto, è stata effettuata nel 40% dei pazienti.

La mediana del *follow-up* è stata 17 mesi, quella della durata del trattamento con everolimus 8,79 mesi (range 0,25-27,47 mesi), con il placebo 3,74 mesi (0,01-37,79 mesi). Il 59% dei pazienti nel gruppo everolimus e il 28% di quelli nel gruppo placebo hanno richiesto l'aggiustamento del regime terapeutico (diminuzione della dose o interruzione della somministrazione).

La mediana della sopravvivenza libera da progressione è stata 11 mesi (IC 95%: 8,4-13,9) nel gruppo everolimus, e 4,6 mesi (3,1-5,4) in quello placebo (HR per la progressione di malattia o la morte per il trattamento con everolimus rispetto al placebo 0,35; 0,27-0,45; P<0,001). Le stime dei

pazienti vivi e senza progressione di malattia a 18 mesi sono state 34% (26-43) nel gruppo everolimus e 9% (4-16) in quello placebo.

Una malattia stabile è stata evidenziata nel 73% dei pazienti nel gruppo everolimus e nel 51% di quelli nel gruppo placebo. Dei 203 pazienti inizialmente randomizzati a placebo, 148 (73%) sono passati a everolimus in aperto.

La maggioranza degli effetti avversi è risultata di grado 1 o 2. Dodici pazienti nel gruppo everolimus (6%) e 4 in quello placebo (2%) sono morti nel periodo di assunzione dei trattamenti; 8 di questi decessi (5 nel gruppo everolimus e 3 in quello placebo) sono stati attribuiti alla malattia neoplastica sottostante o alla sua progressione. I restanti 8 casi sono stati attribuiti ai trattamenti. Gli eventi avversi più comuni sono stati la stomatite (64% nel gruppo everolimus *versus* 17% in quello placebo), i rash (34% *versus* 10%), la fatica (31% *versus* 14%) e le infezioni (23% *versus* 6%), principalmente delle vie aeree superiori. Gli eventi di grado 3 o 4 sono risultati più frequenti nel gruppo everolimus rispetto a quello placebo, compresa l'anemia (6% *versus* 0%) e l'iperglicemia (5% *versus* 2%). Gli eventi avversi hanno comportato la sospensione del trattamento nel 13% dei pazienti nel gruppo everolimus e nel 2% di quelli nel gruppo placebo. Gli eventi avversi che più frequentemente hanno comportato l'aggiustamento del trattamento sono stati la stomatite, la polmonite, la trombocitopenia, la diarrea e l'anemia.

Rispetto al placebo, l'everolimus prolunga in misura significativa la sopravvivenza libera da progressione dei pazienti con tumori neuroendocrini pancreatici avanzati e progressivi. Gli eventi avversi osservati durante la terapia con everolimus sono stati principalmente di grado 1 o 2, consentendo così la somministrazione quotidiana del farmaco per un lungo periodo.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Novartis Oncology.

**Parole chiave:** everolimus, tumori pancreatici neuroendocrini avanzati, RCT di fase III.

#### Riferimento bibliografico

Yao JC et al., Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:514-523.

### Promettenti sviluppi nel trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici maligni

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Nell'editoriale di accompagnamento, si sottolinea che i risultati dei due studi sopra riportati suscitano ottimismo riguardo il trattamento dei tumori pancreatici neuroendocrini maligni, poiché entrambi i farmaci si sono dimostrati efficaci nel migliorare la sopravvivenza libera da progressione, anche in quei pazienti che avevano sperimentato il fallimento di altri trattamenti. Ciononostante essi suscitano domande ad oggi senza risposta: il miglioramento della sopravvivenza libera da progressione ottenuto con l'everolimus si traduce in un aumento della sopravvivenza complessiva? I pazienti dovrebbero continuare ad assumere i farmaci per anni, perseguendo primariamente la stabilizzazione della malattia, piuttosto che la cura? I pazienti che non hanno risposto a uno dei farmaci, potranno essere trattati efficacemente con l'altro farmaco o con una combinazione dei due? Questi farmaci potranno essere impiegati come terapia neoadiuvante o adiuvante (con la chirurgica) o in combinazione alla terapia con radionuclidi peptide-recettore o con l'analogo della somatostatina? Infine, i profili degli effetti avversi potranno influenzare l'aderenza al trattamento di lunga durata?

Rispondere a queste domande è importante nella prospettiva di un ampio utilizzo di questi nuovi farmaci per il trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici maligni.

**Riferimento bibliografico**

Jensen RT, Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. N. Engl. J. Med. 2011;364:564-5..

**Efficacia del vaccino quadrivalente contro l'infezione e le patologie causate da HPV nei soggetti di sesso maschile**

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e dei Dott. Luca Picchianti e Marco Tuccori

Il vaccino quadrivalente per il papilloma virus umano (HPV), attivo contro i ceppi HPV 6, 11, 16 e 18, è risultato efficace nella prevenzione delle infezioni persistenti e delle malattie genitali causate da questi ceppi virali nei soggetti di sesso femminile. Analogamente, la vaccinazione anti HPV negli individui di sesso maschile ha la potenzialità di ridurre significativamente l'infezione virale e le patologie ad essa associate.

Questo studio ha verificato l'efficacia del vaccino quadrivalente HPV contro l'infezione anogenitale e le lesioni genitali esterne associate ai ceppi HPV 6, 11, 16 e 18 in maschi adolescenti e adulti di età compresa tra 16 e 26 anni.

Lo studio, un RCT controllato con placebo, in doppio cieco, ha arruolato, tra settembre 2004 e agosto 2008, 4.065 maschi adolescenti e adulti sani provenienti da 18 Paesi; 3.463 soggetti erano eterosessuali, mentre 602 avevano avuto relazioni con partner dello stesso sesso. Il periodo mediano di *follow-up*, dopo la somministrazione della prima dose di vaccino o placebo, è stato di 2,9 anni.

Per i soggetti eterosessuali, i criteri di eleggibilità erano un'età compresa tra 16 e 23 anni e da 1 a 5 partner di sesso femminile durante la loro vita; per i soggetti che avevano avuto partner dello stesso sesso i criteri considerati erano un'età compresa tra 16 e 26 anni e da 1 a 5 partner di sesso maschile o femminile durante la loro vita.

Sono stati esclusi dallo studio i soggetti con verruche anogenitali o lesioni genitali allo screening o all'anamnesi, indicativi di infezione con patologie non HPV trasmesse sessualmente.

I soggetti sono stati randomizzati a ricevere il vaccino quadrivalente HPV (n = 2.032) o placebo (n = 2.033) al giorno 1, a 2 e a 6 mesi. Il vaccino o placebo sono stati somministrati per via intramuscolare. Le analisi sono state condotte in una popolazione *intention to treat* di soggetti che hanno ricevuto una o più dosi di vaccino o placebo e che sono ritornati per il *follow-up*. Un totale di 82 soggetti del gruppo vaccino e 93 del gruppo placebo non sono tornati per il *follow-up*.

Le analisi di efficacia sono state condotte 1) nella popolazione *per-protocol*, nella quale i soggetti avevano ricevuto tutte e tre le vaccinazioni ed erano negativi all'HPV al momento dell'arruolamento; 2) nella popolazione *intention to treat*, dove i soggetti avevano ricevuto una o più dosi di vaccino o placebo ed erano sieronegativi per i ceppi HPV 6, 11, 16 e 18 al momento dell'arruolamento.

L'*end point* primario di efficacia ha valutato l'incidenza di lesioni genitali esterne associate ai ceppi di HPV 6, 11, 16 e 18 nei pazienti trattati con vaccino quadrivalente HPV rispetto al placebo.

Gli *end point* secondari di efficacia comprendevano l'incidenza di infezione persistente con HPV 6, 11, 16, 18 nella popolazione vaccinata rispetto a placebo, confermata dalla presenza di DNA associato a questi ceppi virali.

È stata analizzata anche l'efficacia composita del vaccino contro lo sviluppo di lesioni esterne genitali, correlate a qualsiasi ceppo di HPV.

I campioni per il test del DNA dell'HPV sono stati raccolti da pene, scroto, perineo e regione perineale. Tutti i campioni sono stati esaminati per identificare i soggetti che erano stati infettati prima dell'arruolamento e quelli che avevano acquisito una nuova infezione da HPV durante lo studio.

La sicurezza del vaccino è stata valutata tramite controllo della temperatura corporea e delle reazioni nel sito di iniezione manifestate tra 1 e 5 giorni dopo la somministrazione di ogni dose di vaccino o placebo. Sono stati inoltre registrati tutti gli eventi avversi sistemici e tutti gli eventi gravi intercorsi tra 1 e 15 giorni dopo ogni somministrazione.

Nella popolazione *intention-to-treat*, sono state osservate 36 lesioni genitali esterne nel gruppo vaccinato rispetto a 89 casi nel gruppo placebo, per un'efficacia del 60,2% (IC 95%: 40,8-73,8); l'efficacia è stata del 65,5% (45,8-78,6) per lesioni correlate a HPV-6, 11, 16 o 18.

Nella popolazione *per-protocol*, l'efficacia contro le lesioni correlate a HPV 6, 11, 16 o 18 è stata del 90,4% (69,2-98,1).

L'efficacia rispetto all'infezione persistente con HPV 6, 11, 16 o 18 e alla presenza di DNA di HPV, è stata rispettivamente del 47,8% (36,0-57,6) e del 27,1% (16,6-36,3) nella popolazione *intention-to-treat* e 85,6% (IC 97,5%: 73,4-92,9) e 44,7% (IC 95%: 31,5-55,6) nella popolazione *per-protocol*.

Nel gruppo vaccino, sono stati riportati, nel 69% dei soggetti, uno o più eventi avversi rispetto al 64% del gruppo placebo. La maggior parte di questi eventi era correlata al sito di iniezione e registrata con maggior frequenza nel gruppo vaccino rispetto a quello placebo. Un aumento della temperatura  $\geq 37,8$  °C è stata riportata nel 6% dei soggetti che ricevevano il vaccino e nel 5,8% dei randomizzati a placebo il giorno della vaccinazione o fino ai 5 giorni successivi ( $p=0,82$ ). Il dolore al sito di iniezione è stato significativamente più frequente tra i soggetti trattati con il vaccino quadrivalente HPV rispetto a quelli trattati con placebo (57% *versus* 51%;  $P < 0,001$ ). Sono stati riportati eventi avversi sistemici nel 14,1% del gruppo vaccino e 14,6% nel gruppo placebo. Non sono stati riportati eventi avversi gravi.

Questo studio ha dimostrato che la somministrazione profilattica del vaccino quadrivalente HPV è efficace nel prevenire l'infezione e lo sviluppo di lesioni esterne genitali da HPV 6, 11, 16 o 18 nei ragazzi e negli adulti di sesso maschile di età compresa tra 16 e 26 anni.

Sebbene la stima dell'efficacia in questo studio sia minore rispetto a quella riportata nelle donne, la sovrapposizione degli intervalli di confidenza suggerisce un'efficacia simile in entrambi i sessi.

I limiti dello studio consistono nell'aver considerato una fascia d'età ristretta e per un periodo di *follow-up* relativamente breve. Inoltre, l'aver considerato solo soggetti con non più di 5 partner potrebbe aver causato una sovra-rappresentazione di persone con bassa probabilità di esposizione ad HPV al basale, rispetto alla popolazione generale.

In un *perspective* a commento dello studio, si riporta la recente decisione dell'FDA di estendere l'uso del vaccino quadrivalente alla prevenzione delle lesioni e del cancro anali in soggetti di entrambi i sessi. Tra le argomentazioni a favore di una vaccinazione routinaria nei soggetti di sesso maschile si può citare il possibile beneficio anche nei soggetti di sesso femminile (limitando la trasmissione alle partner sessuali), oltre ad un beneficio diretto nella popolazione maschile vaccinata.

Altre considerazioni suggeriscono un approccio più cauto relativamente alla vaccinazione di tutti i soggetti di sesso maschile: 1) le conoscenze circa la storia naturale delle neoplasie HPV-correlate (e

l'effetto del vaccino nel prevenirle) negli uomini sono scarse rispetto a quanto è noto per i soggetti di sesso femminile; 2) è difficile prevedere la *compliance* della popolazione di sesso maschile; 3) un recente studio (Kim, *Lancet Infect Dis*, 2010, 10: 845-52) ha mostrato che, nonostante la ridotta efficacia del vaccino in persone con precedente esposizione al virus dell'HPV, vaccinare gli uomini che hanno rapporti omosessuali ad età più avanzata (>26 anni), quando una terapia mirata sarebbe più fattibile, produrrebbe ancora una riduzione dell'incidenza di cancro anale con un maggiore risparmio economico; 4) la vaccinazione routinaria di soggetti maschili giovani ha dimostrato di essere meno costo-efficace della vaccinazione di giovani donne.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Merck, *National Center for Research Resources e National Institutes of Health*. Gli autori dichiarano di aver ricevuto fondi da Merck e AstraZeneca.

**Parole chiave:** vaccino HPV, infezione e patologie HPV-correlate, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401-11.

Kim JJ. Focus on research: weighing the benefits and costs of HPV vaccination of young men. *N Engl J Med* 2011; 364: 393-5

### L'antagonista del recettore dell'angiotensina candesartan nel trattamento dello *stroke* acuto: i risultati dello studio SCAST (*Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial*)

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

L'aumento della pressione arteriosa è un evento frequente nei pazienti con *stroke* acuto ed è associato ad un aumentato rischio di esiti infausti a breve e lungo termine. Rimane tuttavia incerto quale sia il *management* ottimale della pressione in tale circostanza. In condizioni normali, meccanismi di autoregolazione mantengono costante la perfusione cerebrale. Tuttavia, nei pazienti con *stroke* acuto, questi meccanismi possono essere alterati e danneggiati, quindi la riduzione della pressione potrebbe compromettere la perfusione della penombra ischemica, causando ulteriori infarti. Al contrario, alti valori pressori possono causare edema cerebrale o emorragie.

Lo studio SCAST ha valutato se un attento trattamento teso ad abbassare i valori pressori con candesartan, un antagonista del recettore dell'angiotensina, possa produrre un effetto benefico nei pazienti con *stroke* acuto e valori pressori aumentati.

SCAST è un RCT multicentrico, placebo controllato, in doppio cieco, che ha reclutato pazienti da 146 centri in 9 Paesi del nord Europa (Belgio, Danimarca, Estonia, Finlandia, Germania, Lituania, Norvegia, Polonia e Svezia) dal 5 giugno 2005 al 25 febbraio 2010 (l'arruolamento dei pazienti è stato interrotto per cause amministrative prima che il campione raggiungesse le dimensioni stabilite).

I criteri di inclusione sono stati: età  $\geq 18$  anni con diagnosi clinica di *stroke* (ischemico o emorragico), entro 30 ore dall'insorgenza dei sintomi e valori di pressione sistolica  $\geq 140$  mmHg.

I criteri di esclusione sono stati: controindicazioni o trattamento in corso con un antagonista del recettore dell'angiotensina, riduzione marcata della coscienza (punteggio  $\leq 2$  sulla *Scandinavian Stroke Scale* [SSS]), indicazione per un antagonista del recettore dell'angiotensina durante il periodo di trattamento (per esempio, pazienti con insufficienza cardiaca cronica e intolleranza agli ACE-inibitori), indicazione per un trattamento antipertensivo durante la fase acuta dello *stroke*, punteggio sulla *Rankin Scale* modificata pre-morbosa (mRS)  $\geq 4$ , aspettativa di vita  $\leq 12$  mesi, indisponibilità al *follow-up*, gravidanza o allattamento.

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con candesartan o placebo. La prima dose è stata somministrata entro un'ora dall'ultima lettura della pressione (misurata due volte a 10 minuti di distanza con uno strumento automatico validato). La dose somministrata è stata gradualmente aumentata come segue: 4 mg al giorno 1, 8 mg al giorno 2, 16 mg nei giorni 3-7. Il dosaggio è stato aggiustato in caso di pressione sistolica <120 mmHg o se clinicamente indicato.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento standard ed hanno ricevuto, a discrezione dello sperimentatore, altri farmaci, compresi antipertensivi in caso di ipertensione grave e persistente.

Le visite sono state effettuate a 7 giorni, 1 e 6 mesi. Durante il periodo di *follow-up*, tutti i farmaci, compreso candesartan, sono stati interrotti a discrezione degli sperimentatori.

Sono state considerate 2 variabili co-primarie: l'*end point* composito di morte vascolare, infarto del miocardio non fatale o *stroke* non fatale nei primi 6 mesi e lo stato funzionale a 6 mesi, misurato con la mRS.

Le variabili secondarie sono state: morte da tutte le cause, morte vascolare, *stroke* ischemico, *stroke* emorragico, qualsiasi tipo di *stroke*, infarto del miocardio, progressione dello *stroke*, stato neurologico a 7 giorni (misurato con la SSS) ed attività della vita quotidiana (misurate con l'indice di Barthel). L'analisi statistica è stata di tipo *intention to treat*.

Su 2.029 pazienti arruolati (1.017 nel gruppo candesartan, 1.012 nel gruppo placebo), sono stati disponibili i dati a 6 mesi per 2.004 (99%; 1000 candesartan, 1004 placebo).

L'età media è stata 71 anni, la durata media dei sintomi prima della randomizzazione è stata 18 ore, il punteggio medio della SSS è stato 41, la pressione media è stata 171/90 mmHg; 1.733 pazienti (85%) avevano avuto uno *stroke* ischemico, 274 (14%) emorragico e 20 (1%) non avevano avuto uno *stroke* (13 avevano avuto diagnosi di TIA).

Durante i 7 giorni di trattamento, la pressione è risultata significativamente più bassa nei pazienti trattati con candesartan rispetto a quelli trattati con placebo (pressione media al 7° giorno 147/82 mmHg [SD 23/14] nel gruppo candesartan *versus* 152/84 mmHg [22/14] nel gruppo placebo;  $p < 0,0001$ ).

Durante i 6 mesi di *follow-up*, il rischio dell'*end point* composito vascolare non differiva significativamente tra i 2 gruppi (120 eventi nel gruppo candesartan *versus* 111 eventi nel gruppo placebo; HR aggiustato 1,09; IC 95% 0,84-1,41;  $p = 0,52$ ).

L'analisi dell'*outcome* funzionale ha suggerito un rischio più alto di esiti negativi nel gruppo candesartan (OR aggiustato 1,17; 1,00-1,38;  $p = 0,048$  [non significativo per valori di  $p \leq 0,025$ ]).

Relativamente alle variabili secondarie, per tutti gli eventi (mortalità da tutte le cause, morte vascolare, *stroke* ischemico, *stroke* emorragico, infarto del miocardio, progressione dello *stroke*, ipotensione sintomatica, insufficienza renale e tromboembolismo venoso sintomatico) è risultata una piccola differenza non significativa a favore del gruppo placebo, sebbene la differenza sia stata maggiore per la progressione dello *stroke* (RR 1,47; 1,01-2,13;  $p = 0,04$ ).

Rispetto agli *outcome* clinici secondari, il punteggio sulla SSS a 7 giorni e l'indice di Barthel a 6 mesi, non differivano significativamente tra i due gruppi.

Durante il *follow-up*, 9 (1%) pazienti trattati con candesartan e 5 (<1%) con placebo hanno avuto episodi di ipotensione sintomatica e l'insufficienza renale è stata segnalata per 18 (2%) pazienti trattati con candesartan e 13 (1%) con placebo.

I risultati dello studio non hanno evidenziato alcun beneficio nella riduzione della pressione arteriosa ad opera di candesartan nei pazienti con *stroke* acuto e valori pressori aumentati. Al contrario, le evidenze sembrano suggerire un effetto dannoso.

Come evidenziato nel commento all'articolo, non è attualmente noto se altre strategie terapeutiche tese all'abbassamento della pressione nella fase acuta dello *stroke* possano avere effetti positivi.

Altri studi sono attualmente in corso, ma fino a quando non saranno stati completati, i clinici non dovrebbero considerare nella pratica di routine la prescrizione di antipertensivi nella prima settimana dallo *stroke* acuto.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da *South-Eastern Norway Regional Health Authority; Oslo University Hospital Ullevål, AstraZeneca e Takeda*. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi da alcune aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** candesartan, *stroke*, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Sandset EC et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60104-9.

Hankey GJ. Lowering blood pressure in acute stroke: the SCAST trial. *Lancet*. 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60163-3.

### **Beclometasone dipropionato come trattamento di salvataggio per i bambini con asma lieve persistente: i risultati dello studio TREXA (*Treating Children to Prevent Exacerbations of Asthma*)**

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Nei bambini con asma lieve persistente, le linee guida consigliano basse dosi di corticosteroidi per via inalatoria due volte al giorno come trattamento di scelta per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni. Spesso però è difficile avere una buona aderenza alla terapia da parte dei bambini per lungo tempo asintomatici, né esistono studi che stabiliscano la durata ottimale del trattamento. Inoltre, anche nei casi in cui è stato raggiunto un buon controllo dei sintomi con corticosteroidi per via inalatoria, la frequenza delle riacutizzazioni può essere elevata.

Lo studio TREXA è stato condotto per stabilire se l'interruzione della terapia quotidiana con corticosteroidi per via inalatoria nei bambini con asma lieve persistente e ben controllato sia associata ad un aumentato rischio di riacutizzazioni e se l'utilizzo di beclometasone + salbutamolo, con o senza l'assunzione giornaliera concomitante di beclometasone, offra una migliore protezione contro le riacutizzazioni rispetto ad una terapia di salvataggio che utilizza solo salbutamolo.

Nel periodo gennaio 2007-maggio 2009 sono stati reclutati, in 5 cliniche statunitensi, bambini ed adolescenti di 6-18 anni, con una storia di asma lieve persistente nei 2 anni precedenti e con una malattia ben controllata tale da renderli eleggibili per la sospensione o l'interruzione della terapia di mantenimento.

Sono stati inclusi nello studio soggetti naive al trattamento di controllo e con una storia di uno o due riacutizzazioni nell'anno precedente, trattati nelle 8 settimane precedenti con una monoterapia diversa da corticosteroidi inalatori o con basse dosi di corticosteroidi in monoterapia ( $\leq 160$   $\mu\text{g}/\text{die}$  con un equivalente del beclometasone).

Sono stati esclusi i soggetti: con  $\text{FEV}_1 < 60\%$  del valore di riferimento alla prima visita; ricoverati per asma nell'anno precedente; con una riacutizzazione nei 3 mesi precedenti o con  $> 2$  riacutizzazioni nell'anno precedente; con una storia di riacutizzazioni asmatiche pericolose per la vita tali da richiedere l'intubazione o la ventilazione meccanica o da causare una crisi ipossica.

Lo studio, un RCT in doppio cieco della durata di 44 settimane, ha previsto un periodo di *run-in* di 4 settimane, durante il quale i soggetti hanno assunto un puff/BID di beclometasone dipropionato (40  $\mu\text{g}$  per ogni puff) e un trattamento di salvataggio con un placebo aggiunto al salbutamolo in caso di necessità.

Sono stati inclusi nelle 44 settimane di trattamento solo i soggetti che, durante il periodo di *run-in*, avevano avuto un buon controllo della malattia e non avevano presentato riacutizzazioni.

I pazienti eleggibili sono stati quindi randomizzati in uno dei 4 gruppi di trattamento previsti: beclometasone 40 µg/BID con beclometasone + salbutamolo come terapia di salvataggio (gruppo in associazione); beclometasone 40 µg/BID con placebo + salbutamolo come terapia di salvataggio (gruppo beclometasone giornaliero); placebo/BID con beclometasone + salbutamolo come terapia di salvataggio (gruppo beclometasone di salvataggio); placebo/BID con placebo + salbutamolo come terapia di salvataggio (gruppo placebo).

La terapia di salvataggio prevedeva 2 puff di beclometasone o placebo per ognuno dei 2 puff di salbutamolo (180 µg) necessari per il controllo dei sintomi.

L'*outcome* primario era l'intervallo di tempo per la prima riacutizzazione che richiedeva un trattamento con prednisone *per os*.

Sono state definite riacutizzazioni: l'assunzione di >12 puff di salbutamolo in 24 ore, un picco di flusso espiratorio <70% del valore di riferimento prima dell'assunzione di salbutamolo, sintomi tali da rendere impossibile dormire o fare attività fisica per ≥2 giorni consecutivi, un picco di flusso espiratorio <50% del valore di riferimento nonostante le terapie di salvataggio, o una visita al pronto soccorso a causa del peggioramento dei sintomi asmatici.

Gli *outcome* secondari erano: FEV<sub>1</sub>, dosaggio dell'ossido nitrico esalato (FENO), sintomi, controllo e qualità di vita, crescita lineare.

Su 843 bambini arruolati, 288 (34%) sono stati assegnati ai 4 gruppi di trattamento, che non differivano al basale per le caratteristiche sociodemografiche e cliniche. Gli altri 555 pazienti sono stati esclusi durante la fase di *run-in* in base ai criteri predefiniti.

Rispetto al gruppo placebo, l'*hazard ratio* per le riacutizzazioni asmatiche è stato significativamente inferiore nel gruppo beclometasone e nel gruppo in associazione, ma la differenza non è stata significativa nel gruppo con beclometasone come terapia di salvataggio. La probabilità di una prima riacutizzazione entro la fine dello studio è stata pari a: 31% (IC 95%: 21-43, n = 22) nel gruppo in associazione, 28% (18-40, n = 20) nel gruppo beclometasone, 35% (24-47, n = 25) nel gruppo beclometasone come terapia di salvataggio e 49% (37-61, n = 36) nel gruppo placebo.

Sono stati registrati 29 casi di fallimento terapeutico (definito dalla necessità di una seconda dose di prednisone in 6 mesi), il 60% dei quali nel gruppo placebo, con una frequenza del 23% nel gruppo placebo (14-34, n = 17), 5,6% (1,6 -14, n = 4) nel gruppo in associazione (p = 0,012), 2,8% (0-10, n = 2) nel gruppo beclometasone (p = 0,009) e 8,5% (2-15, n = 6) nel gruppo beclometasone come terapia di salvataggio (p = 0,024).

La percentuale dei giorni di controllo dell'asma è stata elevata (80-90%) durante lo studio, senza differenze significative tra i gruppi; il FEV<sub>1</sub> è diminuito in tutti i gruppi di trattamento, con una riduzione significativa solo nel gruppo placebo (-6,6%; p = 0,0001) e nel gruppo beclometasone come terapia di salvataggio (-4,1%; p = 0,024).

Non è stata registrata alcuna differenza in termini di FENO tra i gruppi alla visita di randomizzazione (settimana 4); tuttavia c'è stato un aumento all'inizio dell'ottava settimana nel gruppo beclometasone come terapia di salvataggio e nel gruppo placebo.

Rispetto al placebo, la crescita lineare è stata minore di 1,1 cm nei bracci trattati con beclometasone (p <0,0001), ad eccezione del gruppo in terapia di salvataggio (p = 0,26).

Sono stati registrati solo due eventi avversi gravi: una meningite virale nel gruppo in trattamento quotidiano con beclometasone e una bronchite nel gruppo in associazione.

I risultati di questo studio suggeriscono che il beclometasone come terapia di salvataggio può ridurre il rischio di riacutizzazioni e di fallimenti terapeutici, ma in misura minore rispetto all'assunzione quotidiana.

I bambini con asma lieve persistente non dovrebbero ricevere solo salbutamolo come terapia di salvataggio e il trattamento più efficace per prevenire le riacutizzazioni in questa fascia di età è l'assunzione quotidiana di corticosteroidi per via inalatoria.

Alla luce però degli effetti sulla crescita associati all'uso quotidiano di corticosteroidi per via inalatoria, una valida alternativa per i bambini con asma lieve persistente ben controllato potrebbero essere i corticosteroidi per via inalatoria come terapia di salvataggio in associazione a salbutamolo, strategia più efficace rispetto al solo salbutamolo.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal *National Heart, Lung and Blood Institute*. Alcuni autori hanno dichiarato di avere ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** beclometasone, asma, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Martinez FD et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 650-7.

---

### - Dispositivi medici in evidenza -

---

#### Prevenzione delle infezioni nelle unità di terapia intensiva: revisione della letteratura recente sulla gestione dei dispositivi medici invasivi

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Negli ultimi cinque anni sono stati pubblicati diversi studi volti a valutare l'efficacia della gestione di dispositivi medici invasivi nella prevenzione di infezioni nelle unità di terapia intensiva (ICU), in particolare, delle polmoniti associate all'impiego di ventilatori (VAP), delle infezioni sistemiche derivate dall'uso di cateteri (CRBSI) e delle infezioni del tratto urinario dovute a cateterismo (UTI).

Nel 2004 le linee guida dell'*US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) per la prevenzione di VAP hanno riportato l'esistenza di principi fondamentali con grado di evidenza pari a 1-A, relativi all'educazione di tutti gli operatori sull'epidemiologia sanitaria e sulle procedure di controllo di VAP.

L'applicazione di tali linee guida consiste nell'eseguire un'accurata pulizia dell'apparecchio di ventilazione, nel lavaggio frequente delle mani con acqua e sapone o con una soluzione alcolica antisettica, nel rimuovere il dispositivo medico (tubo endotracheale o per tracheostomia) quando non c'è più indicazione clinica.

Diversi studi clinici sono stati eseguiti per determinare le principali strategie per la prevenzione di VAP. Un basso grado di igiene orale in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica è spesso associato allo sviluppo di infezioni secondarie del tratto respiratorio con conseguente insorgenza di polmonite ed aumento della mortalità in ICU.

Possibili strategie efficaci per la prevenzione di VAP sono risultate l'impiego di clorexidina 2% o povidone-ioduro per la decontaminazione della cavità orale, l'aspirazione delle secrezioni endotracheali ad intervalli regolari dopo instillazione con soluzione salina isotonica, l'aspirazione continua delle secrezioni subglottiche, l'uso di tubi endotracheali con cuffia in poliuretano o con rivestimento in argento, la decontaminazione selettiva del tratto digerente ed infine l'uso di sistemi non invasivi di ventilazione. Inoltre le parti che costituiscono il circuito di ventilazione, insieme al

grado di umidità delle miscele gassose somministrate, sono apparse essere causa di contaminazione batterica.

L'utilizzo di umidificatori riscaldati in soggetti sottoposti a ventilazione meccanica per più di cinque giorni ha ridotto significativamente l'incidenza di VAP. L'impiego di respiratori a pressione positiva di fine espirazione (PEEP) è risultato diminuire il numero di episodi di ipossiemia e l'incidenza di VAP. Risultati positivi, ma ancora frammentari e non conclusivi per la prevenzione di VAP, si sono ottenuti su pazienti sottoposti a ventilazione meccanica in posizione prona, spesso però di non facile attuabilità.

Nel 2002 sono state proposte delle linee guida pratiche, basate su grado di evidenza A, per diminuire l'incidenza (stimata essere 5,3/1000 cateteri/giorno) e l'impatto clinico di CRSBI. Oltre ad un'attenta educazione del personale sanitario sulle misure atte a prevenire infezioni, è stata sottolineata l'importanza di un'appropriata disinfezione della cute, della successiva applicazione della tecnica asettica durante l'inserzione del catetere intravenoso ed esecuzione della medicazione, della rimozione del catetere appena possibile.

Per ridurre il rischio di complicanze devono essere scelti con attenzione il tipo di catetere, la tecnica ed il sito di inserzione. Cateteri rivestiti con agenti antimicrobici o antisettici (argento-platino-carbonio, rifampicina-monociclina, clorexidina e sulfadiazina) sono risultati efficaci contro le CRSBI per periodi maggiori di cinque giorni. L'uso del catetere venoso centrale (CVC) a lunga permanenza ha dimostrato produrre una riduzione significativa dell'incidenza di infezioni rispetto a quello tunnellizzato. Diversi studi clinici hanno verificato l'effetto del tipo di disinfettante sul sito di inserzione del CVC, dimostrando come l'impiego di clorexidina sulla cute, o per la pulizia giornaliera del paziente, o nella medicazione sia efficace nella prevenzione di CRSBI.

Per la riduzione delle UTI oltre all'applicazione delle linee guida, negli ultimi anni è stata evidenziata l'utilità dell'impiego di cateteri medicati (rivestimento a base di nitrofurazone) nella riduzione di batteriuria e funghiuria e l'efficacia di una terapia di trimetoprim-sulfametossazolo somministrata in tre dosi prima della rimozione del catetere.

I risultati ottenuti da diversi studi clinici, svolti negli ultimi cinque anni, hanno messo in luce nuove strategie per la prevenzione di VAP, CRSBI e UTI che dovrebbero essere inserite nei protocolli operativi delle ICU al fine di ridurre le infezioni nosocomiali e di conseguenza i tassi di morbilità e mortalità.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** terapia intensiva, catetere, infezione.

#### Riferimento bibliografico

Di Filippo A et al. Infection prevention in the intensive care unit: review of the recent literature on the management of invasive devices. Scand J Infect Dis 2011; DOI: 10.3109/00365548.2011.552070.

#### **Prevenzione del malfunzionamento dei cateteri usati in dialisi con l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante: i risultati dello studio PreCLOT (*Prevention of Dialysis Catheter Lumen Occlusion with rt-PA versus Heparin*)**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Nella maggior parte dei pazienti sottoposti ad emodialisi vengono utilizzati i cateteri venosi centrali per l'accesso vascolare. Le principali complicanze associate ai cateteri includono la trombosi e le

infezioni. L'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (*recombinant tissue plasminogen activator*, rt-PA) viene impiegato principalmente per trattare la trombosi del catetere.

Lo studio PreCLOT è stato effettuato per valutare se l'uso di rt-PA riduce l'incidenza del malfunzionamento del catetere e la batteriemia. Si tratta di un trial controllato randomizzato multicentrico, in cieco, in cui sono stati inclusi pazienti sottoposti ad emodialisi (3 volte la settimana) per una durata prevista di 6 mesi, in cui un catetere era stato inserito di recente.

Sono stati esclusi i pazienti che ricevevano una terapia a lungo termine con anticoagulanti per via sistemica, quelli che stavano utilizzando antibiotici per infezione correlata al catetere, i soggetti con emorragia cerebrale nelle precedenti 4 settimane, neoplasie cerebrali o del midollo spinale, le donne in gravidanza o che allattavano e i soggetti con pericardite.

I pazienti sono stati reclutati in 11 centri canadesi, entro 2 settimane dall'inserimento del catetere, e sono stati considerati eleggibili dopo la quarta seduta di emodialisi se il flusso ematico medio era >300 ml/min durante la terza e la quarta seduta.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rt-PA (1 mg in ciascun lume) una volta la settimana (nella seduta a metà settimana) con eparina non frazionata (5000 U/ml) utilizzata nelle altre 2 sedute dialitiche della settimana oppure solo eparina non frazionata (5000 U/ml) in tutte le sedute dialitiche. I pazienti sono stati seguiti per 6 mesi dopo la randomizzazione.

L'*outcome* primario era rappresentato dal malfunzionamento del catetere, cioè dal primo episodio in cui veniva riscontrato un picco di flusso sanguigno  $\leq 200$  ml/min per 30 minuti durante un trattamento dialitico oppure un flusso ematico medio  $\leq 250$  ml/min durante 2 sedute dialitiche consecutive o l'impossibilità ad iniziare la dialisi a causa di inadeguato flusso.

L'*outcome* secondario era rappresentato dalle infezioni.

Sono stati randomizzati 225 pazienti, di cui 110 hanno ricevuto rt-PA e 115 solo eparina. Nel gruppo esposto a rt-PA, il 52,7% dei pazienti ha interrotto lo studio prima della fine del periodo di 6 mesi dello studio *versus* il 48,7% dei soggetti trattati solo con eparina. La durata mediana del follow-up era pari a 115,5 giorni nel gruppo trattato con rt-PA e di 89 giorni nei pazienti esposti ad eparina.

L'*outcome* primario si è verificato nel 20% dei pazienti trattati con rt-PA e nel 34,8% dei soggetti esposti ad eparina (hazard ratio, HR, con eparina *versus* rt-PA 1,91; IC 95% 1,13-3,22;  $p=0,02$ ). Anche dopo aggiustamento i risultati erano sovrapponibili (HR con eparina 1,88; 1,11-3,19).

In un'analisi secondaria, effettuata secondo il reale trattamento ricevuto, è stato osservato che l'*outcome* primario si è verificato nel 16,4% dei pazienti esposti a rt-PA *versus* il 31,3% nel gruppo trattato con eparina (HR con eparina 2,13; 1,20-3,76).

La batteriemia associata al catetere si è verificata nel 4,5% dei pazienti assegnati a terapia con rt-PA *versus* il 13% dei soggetti esposti ad eparina soltanto (HR con eparina 3,30; 1,18-9,22;  $p=0,02$ ).

I pazienti in cui si è verificato l'*outcome* primario sono stati seguiti fino a 3 mesi o fino alla rimozione del catetere, con un periodo mediano di follow-up pari a 11,5 sedute dialitiche nel gruppo trattato con rt-PA *versus* 10 nel gruppo esposto ad eparina. Il trattamento con rt-PA (al di fuori del protocollo dello studio) per ripetuto malfunzionamento del catetere originale si è verificato nell'8,8% delle sedute nei pazienti trattati con rt-PA *versus* il 12,8% delle sedute nel gruppo trattato con eparina ( $p=0,06$ ).

Gli eventi avversi gravi sono stati riportati nel 20,9% dei pazienti che ricevevano rt-PA *versus* il 29,6% dei soggetti esposti ad eparina ( $p=0,14$ ). L'incidenza di eventi avversi era simile nei due gruppi: 70% dei pazienti esposti a rt-PA *versus* il 68,7% dei soggetti trattati con eparina ( $p=0,83$ ). La maggior parte dei pazienti ha manifestato più eventi avversi (454 eventi avversi, di cui 68 gravi). Nel gruppo trattato con eparina, si sono verificati 4 episodi di emorragia cerebrale di cui uno ad esito fatale, mentre nessun caso si è verificato nel gruppo esposto a rt-PA.

In questo studio è stato evidenziato che, nei pazienti sottoposti ad emodialisi, la somministrazione di rt-PA una volta la settimana (con eparina somministrata le altre due volte) ha ridotto l'incidenza di malfunzionamento del catetere e la batteriemia rispetto alla sola somministrazione di eparina.

Gli autori dello studio riportano alcuni limiti. Innanzitutto, per quanto riguarda l'*outcome* primario, si trattava di un end point surrogato poiché si basava sulla misurazione del flusso ematico. In secondo luogo, l'arruolamento è stato interrotto precocemente per la difficoltà di reclutare i pazienti. Inoltre, non è stato possibile effettuare analisi per sottogruppi potenzialmente importanti, come i pazienti in cui la durata prevista di utilizzo del catetere era <6 mesi. Infine, un'ampia percentuale di pazienti ha interrotto lo studio per uno switch ad un accesso artero-venoso o per un'ospedalizzazione.

Nell'editoriale di accompagnamento è stato evidenziato, inoltre, che il piccolo campione di pazienti incluso nello studio non ha consentito di valutare in modo conclusivo gli end point relativi alla rimozione dell'accesso venoso, ai ricoveri dovuti al catetere inclusi quelli per complicanze infettive, alla mortalità da tutte le cause e da infezioni e i potenziali eventi avversi rari, ma gravi, come le emorragie massive.

Inoltre, sarebbe auspicabile mettere a confronto l'uso di rt-PA anche con altre strategie terapeutiche diverse dall'eparina. Infine l'uso di rtPA può alterare alcuni esami di laboratorio (come i livelli di paratormone e di fosfati), quando il sangue utilizzato per tali misurazioni è prelevato dal catetere venoso centrale.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Hoffmann–La Roche.

**Parole chiave:** rt-PA, dialisi, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Hemmelgarn BR, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med* 2011; 364: 303-12.

Winkelmayer WC. Tackling the Achilles' heel of hemodialysis. *N Engl J Med* 2011; 364: 372-4.

### Progettazione di dispositivi medici: una prospettiva domiciliare

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Lo studio si inserisce in un contesto in cui da un lato gli equipaggiamenti ospedalieri diventano sempre più specializzati e sofisticati e dall'altro una sempre maggiore quantità e tipologia di dispositivi medici e prodotti si posiziona al di fuori del contesto ospedaliero per arrivare alle comunità e viene quindi gestito dal pubblico, prendendo in esame la natura unica dei dispositivi medici e dei servizi per l'assistenza domiciliare.

L'autore evidenzia come, in un contesto domiciliare, gli utilizzatori dei dispositivi medici non siano più figure professionali ed esperte come negli ospedali e nelle cliniche, ma un gruppo eterogeneo e principalmente non professionale. Gli utilizzatori possono essere i pazienti stessi (*self-care*), familiari o *caregiver*, quindi risultano differenti per esperienza, *background*, età, livello di professionalità, impegno, attitudine fisica o mentale, conoscenza della lingua, tutti parametri che possono risultare estremamente variabili. Possibili alterazioni della capacità d'uso di un dispositivo potrebbero essere dovute a malattie quali Parkinson, tremore essenziale o artrite che causano disfunzioni motorie, retinopatia diabetica o cataratta che risultano in difetti visivi, neuropatia diabetica (cui consegue la perdita della sensazione tattile) etc; a queste si possono aggiungere effetti collaterali dei farmaci quali anticolinergici che causano alterazioni visive, streptomina può avere

conseguenze sulle capacità uditive, chemioterapia può determinare alterazioni della sensibilità tattile etc. Tutti questi fattori devono essere tenuti in considerazione da progettisti e produttori che dovrebbero quindi applicare criteri di flessibilità e semplicità d'uso, scarso sforzo fisico, tolleranza agli errori, dimensioni appropriate.

L'ambiente domiciliare è imprevedibile ed incontrollabile, possedendo caratteristiche di unicità che non possono essere conosciute a priori dal produttore. Potrebbero quindi verificarsi situazioni di interazioni con utensili domestici, cavi elettrici, ambiente non sterile, illuminazione inappropriata e accecante, rumori di fondo, distrazioni, affollamento.

Le maggiori funzioni dei servizi e dispositivi medici domestici sono il monitoraggio, la documentazione, la diagnosi, la prevenzione, il trattamento, il sollievo della malattia e la riabilitazione. Le tipologie sono molto diverse: da termometri e bilance a misuratori di pressione, di glicemia, di INR, per il monitoraggio e la prevenzione; dalle maschere per la CPAP a bombole per l'ossigeno, cateteri, pompe per l'infusione. Per quanto i dispositivi medici nel contesto ospedaliero coincidano per fini a quelli domiciliari, variazioni di progettazione ne consentono l'adattamento d'uso. Gli autori riportano come esempio quello del dispositivo per il monitoraggio della pressione sanguigna: in un contesto in cui è l'operatore sanitario ad utilizzarlo si impiega generalmente il modello classico di sfigmomanometro e stetoscopio, in cui è l'operatore a dover posizionare il manicotto, incrementare la pressione, osservare la scala, ridurre la pressione, auscultare lo stetoscopio, registrare ed interpretare i dati. In un contesto domiciliare, in cui la misurazione viene generalmente effettuata da figure non professionali e spesso in condizioni di *self-care*, sono stati apportati diversi accorgimenti tecnologici per circoscrivere le difficoltà insite nella misurazione quali l'introduzione del display e la sua modificazione verso una tipologia sempre più esplicativa e completa.

L'autore, in conclusione, suggerisce di porre maggiore attenzione ed una continua cooperazione tra personale sanitario ed esperti, quali bioingegneri, architetti, progettisti ed utilizzatori finali quali *caregiver* per definire gli obiettivi delle prestazioni sanitarie domiciliari in termini di utilizzabilità da parte di tutta la famiglia.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** dispositivi medici, assistenza domiciliare, review.

#### Riferimento bibliografico

Bitterman N. Design of medical devices-A home perspective. Eur J Int Med 2011, 22: 39-42.



#### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

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

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

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott. Luca Picchianti (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**  
**Archivio newsletter “SIF-Farmaci in Evidenza”**

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della

Salute, l’Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l’utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l’utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell’utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall’accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d’uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un’opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter “SIF – Farmaci in Evidenza” senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---

---