



Newsletter numero 94 del 01.02.2012

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

- Effetti di teriparatide in donne in postmenopausa con osteoporosi pretrattate con bifosfonati: risultati dello Studio Osservazionale Europeo Forsteo (EFOS) di 36 mesi
- Apixaban *versus* enoxaparina nella tromboprofilassi in pazienti non chirurgici: risultati dello studio ADOPT (*Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis trial*)
- Qualità della vita correlata alla salute in pazienti affetti da artrite reumatoide allo stadio iniziale e trattati con adalimumab: risultati da uno studio multicentrico randomizzato (PREMIER)
- Tossina Botulinica A vs placebo in donne con iperattività detrusoriale refrattaria: lo studio RELAX
- Effetto di due regimi intensivi di trattamento con statine sulla progressione della coronaropatia: lo studio SATURN (*The Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin*)
- Mancanza e supplemento di vitamina D in correlazione alla salute cardiovascolare
- Linee guida basate sull'evidenza per il trattamento di malattie psichiatriche, neurologiche e d'abuso di sostanze in Paesi a basso e medio reddito: riepilogo delle raccomandazioni varate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.
- Terapia intensiva del diabete e velocità di filtrazione glomerulare nel diabete di tipo 1

- Dispositivi medici in evidenza -

- Un approccio focalizzato sugli utilizzatori per lo sviluppo di un nuovo dispositivo: lo studio di un caso nell'ottica della casa produttrice
- Valutazione dell'accuratezza di cinque dispositivi per la misurazione della glucemia, ottenuti dalla farmacia: uno studio multicentrico europeo con 456 soggetti

Effetti di teriparatide in donne in postmenopausa con osteoporosi pretrattate con bifosfonati: risultati dello Studio Osservazionale Europeo Forsteo (EFOS) di 36 mesi

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Lo studio Forsteo (EFOS) è uno studio iniziato dopo l'approvazione Europea di teriparatide, peptide ricombinante dell'ormone paratiroideo di origine umana. Questo farmaco è indicato per il trattamento di donne in postmenopausa con osteoporosi e ad alto rischio di fratture e delle complicanze ad esse correlate quali il dolore rachideo cronico e la riduzione della qualità della vita (HRQoL). Il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale si avvale in prima linea di farmaci anti-riassorbimento osseo quali i bifosfonati, ma per le pazienti con osteoporosi grave e ad alto rischio di fratture vertebrali, teriparatide può rappresentare un trattamento valido ed un'alternativa per coloro che presentano intolleranze e/o controindicazioni agli altri farmaci per l'osteoporosi. Tuttavia, prima d'ora nessuno studio clinico o osservazionale che coinvolgesse donne in postmenopausa con osteoporosi, ha valutato, nello specifico, l'efficacia del trattamento con teriparatide sul rischio di fratture in pazienti che hanno praticato in precedenza una terapia con bifosfonati.

Obiettivo dello studio è stato valutare il tasso di fratture, il dolore al rachide e la HRQoL in donne in postmenopausa con osteoporosi che hanno praticato in precedenza terapia con bifosfonati e che sono state trattate con teriparatide per un periodo massimo di 18 mesi, seguito da un *follow-up* di ulteriori 18 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

EFOS è uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale, della durata di 36 mesi, condotto in 8 Paesi europei (Austria, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Paesi Bassi e Svezia). Le donne che hanno partecipato allo studio presentavano un rischio molto elevato di fratture, come indicato dalla loro età, dai valori bassi di Densità Minerale Ossea (*Bone Mineral Density*, BMD), dal numero di precedenti fratture osteoporotiche e dalla comorbidità. Ad ogni partecipante, la terapia con teriparatide è stata prescritta dal proprio medico curante. Sono state escluse dallo studio le pazienti che erano in trattamento con altri farmaci/procedure sperimentali o che presentavano controindicazioni note all'utilizzo di teriparatide. Le pazienti sono state trattate con teriparatide (20 µg una volta al giorno per iniezione s.c.). Le visite sono state effettuate al basale, a 3, 6, 12 e 18 mesi dall'inizio del trattamento e a 6 e 18 mesi dopo il termine del stesso. La diagnosi di osteoporosi è stata clinicamente documentata e confermata con Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) con tecnica DEXA (*Dual X-ray Absorptiometry*); le fratture vertebrali, così come quelle non vertebrali, sono state diagnosticate solo se clinicamente evidenti e confermate dall'esame radiografico. Il dolore rachideo è stato auto-valutato dalle pazienti ad ogni visita utilizzando una Scala Analogica Visiva (VAS) a 100 mm con un *range* da 0=assenza a 100=peggiore dolore rachideo possibile ed un questionario per valutarne la frequenza, la severità e l'impatto sull'attività funzionale durante il mese precedente. La HRQoL è stata misurata ad ogni visita usando l'*European Quality of Life Questionnaire* (EQ-5D)*. Le pazienti hanno anche compilato una VAS (EQ-VAS) per la valutazione del loro stato di salute complessivo (HSV) percepito su una scala da 0 (peggiore possibile) a 100 (migliore possibile). Delle 1649 arruolate, 1581 hanno rappresentato la coorte dello studio; di queste pazienti 1161 (73,4%) hanno riferito al basale un precedente o corrente uso di bifosfonati. Le pazienti sono state suddivise in 2 sottogruppi in relazione o meno all'uso precedente di bifosfonati. Del sottogruppo con precedente uso di bifosfonati, 91 pazienti (10,3%), erano ancora in trattamento e di queste 19 (1,7%), 21 (2,0%) e 24 (2,5%) hanno riferito di aver cominciato ad assumere bifosfonati alle visite effettuate a 3, 6 e 12 mesi rispettivamente. Nel sottogruppo con precedente uso di bifosfonati, sono state misurate la concentrazione di calcio in 1077 (92,9%) pazienti e la vitamina D in 1067 (92,1%) al basale e ad ogni visita prevista dallo studio. Nel sottogruppo senza bifosfonati (bifosfonati-naïve) il calcio e la vitamina D sono stati misurati in 358 (85,2%) ed in 355 (84,5%) pazienti, rispettivamente. Delle pazienti che assumevano bifosfonati per l'osteoporosi e che hanno interrotto teriparatide (n=639), 427 (66,8%) hanno nuovamente assunto un bifosfonato. Allo stesso modo, delle pazienti bifosfonati-naïve (n=268), 147 (54,9%) hanno assunto un bifosfonato dopo l'interruzione del trattamento con teriparatide. Delle 1161 pazienti del gruppo con precedente uso di bifosfonati, 169 (14,6%) hanno presentato 212 fratture (136

e 33 pazienti con fratture singole e multiple, rispettivamente), di cui 70 (33,0%) vertebrali e 142 (67,0%) non vertebrali, di cui 106 (50,0%) suddivise tra braccio/polso (n=34), anca (n=22), omero (n=19), gamba (n=18) e sterno/coste (n=13). I risultati evidenziano una significativa riduzione delle fratture da 6 a 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con teriparatide rispetto ai primi 6 mesi (da 0 a <6 mesi), con un decremento del 37% da 12 a <18 mesi ed un decremento del 76% da 12 a <18 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Le pazienti con precedente uso di bifosfonati, che avevano avuto fratture nei 12 mesi precedenti la visita al tempo 0, presentavano una probabilità maggiore di frattura rispetto a quelle senza fratture precedenti (OR 1,39; 95% IC: 1,06-1,84; p=0,019). Per le fratture vertebrali c'è stata una significativa riduzione del rischio tra 12 e <18 mesi di trattamento e nel periodo post-trattamento, rispetto ai primi 6 mesi; nel caso di fratture non vertebrali, invece, il rischio è stato significativamente inferiore tra 24 e <30 mesi (OR 0,41; 95% IC: 0,21-0,82) e tra 30 e <36 mesi (OR 0,37; 95% IC: 0,18-0,76), paragonato ai primi 6 mesi di trattamento. Nel gruppo bifosfonati-naïve (n=420), 39 pazienti (9,3%) hanno presentato 46 fratture, di cui 17 (37%) vertebrali e 29 (63%) non vertebrali, includendo tra queste le fratture braccio/polso (n=7), anca (n=22), sterno/costole (n=6), gamba (n=3) e omero (n=2); non si è registrata, per alcun semestre, una riduzione del rischio di frattura statisticamente significativa, rispetto ai primi 6 mesi di trattamento; ciò probabilmente per il ridotto numero di casi. Per quanto riguarda il dolore rachideo, in entrambi i gruppi c'è stata una riduzione statisticamente significativa della media del punteggio VAS, dal basale e ad ogni visita successiva; la riduzione dello score è stata significativamente maggiore nel gruppo bifosfonati-naïve, anche se con una differenza assoluta <11 mm. Nel gruppo con precedente uso di bifosfonati, si è registrata una riduzione sia nella frequenza sia nella severità del dolore e nella limitazione funzionale causata dal dolore; questi risultati sono stati mantenuti dopo l'interruzione del trattamento. La percentuale di pazienti che ha riportato un miglioramento nella frequenza e nella gravità del dolore rachideo e nella limitazione funzionale, è stata significativa (p<0,001). In entrambi i gruppi è stato riscontrato un miglioramento significativo della EQ-VAS, rispetto al basale: questi incrementi sono stati più alti in modo statisticamente significativo nel gruppo bifosfonati naïve dai primi 6 mesi in poi; inoltre, il miglioramento nella HRQoL si è ridotto per ogni incremento del punteggio EQ-VAS pari a 5 mm (-2,94 mm; 95% IC: -3,11 a -2,77; p<0,001), per ogni incremento di 5 anni d'età (-1,05 mm; 95% IC: -1,51 a -0,60; p<0,001), per ogni frattura in più (-0,68 mm; 95% IC: -1,08 a -0,27; p=0,001) e se veniva posta diagnosi di artrite reumatoide (-4,15 mm; 95% IC: -1,83 a -6,47; p<0,001). Le pazienti con precedente uso di bifosfonati che avevano riportato problemi per ciascuno dei 5 domini EQ-5D, hanno mostrato significativi miglioramenti (p<0,001) rispetto al basale in tutti i domini esaminati durante il trattamento con teriparatide, miglioramenti che si sono mantenuti dopo la sua interruzione. Nel gruppo di pazienti con precedente uso di bifosfonati, la mediana del punteggio HSV è aumentata da 0,587 (0,088; 0,691) al basale a 0,691 (0,587; 0,796) a 18 mesi ed è aumentata ulteriormente a 0,725 (0,587; 0,848) a 36 mesi. Queste variazioni si sono dimostrate significative ad ogni visita (p<0,001). Questo studio presenta alcune limitazioni: tutte le informazioni riguardanti i precedenti trattamenti per l'osteoporosi sono state raccolte in maniera retrospettiva e riportate dalle pazienti come auto-valutazione, per cui suscettibili di errori; sebbene sia noto che il 10% delle pazienti del gruppo con precedente uso di bifosfonati lo assumeva ancora al momento dell'arruolamento, non è noto l'intervallo di tempo tra l'interruzione dei bifosfonati e l'inizio con teriparatide; inoltre, poiché non c'è un gruppo di confronto randomizzato, i cambiamenti negli end-point non sono controllati; ulteriore limite è stata l'impossibilità di raccogliere, durante lo studio, i dati riguardanti l'assunzione di analgesici che possono aver influenzato i risultati della valutazione del dolore rachideo; infine, la durata massima del trattamento è stata di 18 mesi, ma quella approvata attualmente in Europa è di 24 mesi.

Le donne in postmenopausa con severa osteoporosi, precedentemente trattate con bifosfonati, presentano una riduzione significativa dell'incidenza di fratture, accompagnata da una riduzione del dolore rachideo e da un miglioramento nella HRQoL durante i 18 mesi di trattamento con teriparatide. Questi cambiamenti rimangono evidenti per almeno ulteriori 18 mesi dopo l'interruzione del trattamento, quando la maggior parte delle pazienti è già in trattamento con altre terapie per l'osteoporosi.

Parole chiave: teriparatide, osteoporosi postmenopausale, studio EFOS.

Conflitti di interesse: lo studio è stato finanziato dalla multinazionale farmaceutica *Eli Lilly and company*.

Riferimenti bibliografici

Jakob F. et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jan;166(1):87-97.

* *EQ-5D*: Le pazienti sono state classificate in relazione al loro stato di salute sulla base di 5 domini, mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore/disagio ed ansia/depressione, ognuno dei quali è stato valutato con una scala a 3 punti (nessuno, alcuni o estremi problemi).

Apixaban versus enoxaparina nella tromboprofilassi in pazienti non chirurgici: risultati dello studio ADOPT (Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis trial)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il tromboembolismo venoso rappresenta una complicanza comune e potenzialmente fatale in pazienti ospedalizzati chirurgici e non chirurgici. La tromboprofilassi farmacologica per l'intero periodo di degenza ospedaliera ha mostrato benefici in termini sia di efficacia che di sicurezza in queste due categorie di pazienti. In particolare, tra i pazienti chirurgici ad alto rischio, come quelli sottoposti a sostituzione dell'anca, la tromboprofilassi estesa oltre il periodo di degenza ha ridotto il rischio di tromboembolismo venoso sia sintomatico che asintomatico. Alla luce di tali dati, le più recenti linee guida raccomandano in tali pazienti una tromboprofilassi estesa.

Tuttavia, studi precedenti [es. studio EXCLAIM (*Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization trial*) e studio MAGELLAN (*Venous Thromboembolic Event [VTE] Prophylaxis in Medically Ill Patients*)] hanno dimostrato che la tromboprofilassi estesa rispettivamente con enoxaparina e con rivaroxaban determina un minor rischio di eventi tromboembolici venosi, ma a discapito di un aumento dell'insorgenza di sanguinamento maggiore con rivaroxaban.

Apixaban è un inibitore orale diretto del fattore Xa, risultato efficace e sicuro nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione dell'anca o del ginocchio e nella prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale.

Lo studio ADOPT (*Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis trial*) è stato condotto al fine di valutare il potenziale di apixaban, in termini di efficacia e sicurezza, nel prevenire eventi tromboembolici venosi in pazienti non chirurgici durante l'ospedalizzazione e dopo la dimissione ospedaliera.

Tale studio clinico internazionale, multicentrico, randomizzato e controllato, in doppio cieco è stato condotto da giugno 2007 a febbraio 2011 presso 302 Centri di 35 Paesi differenti, dove sono stati arruolati pazienti di età ≥ 40 anni ospedalizzati, per un periodo di degenza atteso di almeno 3 giorni, per insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza respiratoria acuta, infezione (tranne shock settico), patologia reumatica acuta e patologia intestinale infiammatoria. Ad eccezione dei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o respiratoria acuta, i pazienti eleggibili dovevano presentare almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età ≥ 75 anni, anamnesi positiva per tromboembolismo venoso con assunzione di anticoagulanti per almeno 6 settimane, cancro, BMI ≥ 30 , terapia ormonale estrogenica, insufficienza cardiaca cronica o respiratoria. Inoltre, tutti i pazienti dovevano avere una mobilità ridotta moderata o severa. I pazienti erano, invece, esclusi dallo studio in caso di diagnosi di tromboembolismo venoso, patologia per la quale era necessaria l'assunzione di anticoagulanti orali e sistemici, patologia epatica in atto, anemia o trombocitopenia, grave patologia renale, nota o sospetta allergia all'enoxaparina, precedente trombocitopenia indotta da eparina, assunzione in atto di

antiaggreganti o aspirina in dose >165 mg/die. I pazienti erano esclusi anche qualora fossero stati sottoposti ad intervento chirurgico nei precedenti 30 giorni, a profilassi anticoagulante per tromboembolismo venoso nei precedenti 14 giorni, oppure in caso di emorragia in atto o rischio di emorragia. Infine, l'esclusione era prevista anche in presenza di uno dei seguenti dati laboratoristici alterati: livelli di emoglobina <9 g/dl, conta piastrinica <100 000/mm³, livelli di AST o ALT >2 volte rispetto ai livelli normali, bilirubina totale o diretta >1,5 volte rispetto ai livelli normali. Per le donne, l'esclusione era applicata anche in caso di gravidanza e allattamento.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere apixaban, per via orale, alla dose di 2,5 mg due volte/die per 30 giorni o enoxaparina, per via sottocutanea, alla dose di 40 mg una volta/die, durante il periodo di degenza ospedaliera, per un minimo di 6 giorni. Le visite di *follow-up* erano previste nei giorni 30±2 e 90±7 e un esame con ultrasuoni al 30° giorno.

Lo studio è stato condotto con modalità *double dummy*, secondo la quale i pazienti assumevano contemporaneamente il trattamento assegnato e il placebo, quest'ultimo identico per aspetto e modalità di somministrazione all'altro trattamento, per garantire la doppia cecità dello studio.

In termini di efficacia, l'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare, nel periodo di trattamento di 30 giorni, il decesso correlato ad eventi tromboembolici venosi, embolia polmonare fatale e non, trombosi venosa profonda sintomatica e trombosi venosa profonda prossimale asintomatica. L'obiettivo secondario composito ha riguardato l'associazione tra tromboembolismo venoso e decesso, insorto tra la fase di randomizzazione e la sospensione della terapia parenterale in cieco. Altri obiettivi secondari sono stati: trombosi venosa profonda sintomatica o embolia polmonare insorta durante il *follow-up* a 60 giorni, morte per qualsiasi causa nei 30 giorni di trattamento e nell'intero periodo di studio di 90 giorni (trattamento + *follow-up*). La valutazione di tali obiettivi è stata effettuata da una commissione centrale indipendente.

In termini di sicurezza, l'obiettivo primario è stato quello di valutare l'insorgenza di sanguinamento maggiore, non maggiore ma clinicamente rilevante, o tutti i sanguinamenti, oltre a infarto del miocardio, ictus, trombocitopenia e morte per ogni causa. I casi di emorragia sono stati considerati maggiori se associati a: riduzione dei livelli di emoglobina ≥2 g/dl per 24 ore, trasfusione di ≥2 unità di sangue, sanguinamento intracranico, intraspinale, intraoculare, pericardico, retroperitoneale o, intramuscolare con sindrome compartimentale.

Su 6758 soggetti arruolati, 6528 sono stati sottoposti a randomizzazione, di cui 4495 potenzialmente valutabili in base all'obiettivo primario di efficacia (2211 appartenenti al gruppo apixaban e 2284 al gruppo enoxaparina). L'obiettivo primario di efficacia, ossia la morte associata ad eventi tromboembolici, si è verificato nel 2,71% (60/2211) dei pazienti sottoposti a profilassi prolungata con apixaban e nel 3,06% (70/2284) dei pazienti sottoposti a profilassi a breve termine con enoxaparina (rischio relativo per abixaban 0,87; IC95% 0,62-1,23; p=0,44). L'obiettivo secondario composito, valutato alla fine del trattamento parenterale, si è verificato nell'1,73% (43/2485) dei pazienti nel gruppo apixaban e nell'1,61% (40/2488) dei pazienti nel gruppo enoxaparina.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza, sanguinamenti maggiori sono stati riportati nello 0,47% (15/3184) dei pazienti nel gruppo apixaban e nello 0,19% (6/3217) dei pazienti nel gruppo enoxaparina (RR per apixaban 2,58; IC95% 1,02-7,24; p=0,04). Se si considera l'insieme dei casi di sanguinamento maggiore e di quelli non maggiori clinicamente rilevante, la percentuale sale a 2,67% (85/3184) per i pazienti con apixaban e 2,08% (67/3217) per i pazienti con enoxaparina (RR per apixaban 1,28; IC95% 0,93-1,76; p=0,12). La percentuale di eventi emorragici totale è stata di 7,73% (246/3184) e 6,81% (219/3217) rispettivamente nei gruppi apixaban e enoxaparina (RR per apixaban 1,13; IC95% 0,95-1,34; p=0,18). Non vi era, invece, alcuna differenza significativa nella percentuale di decessi (4,1%) tra i due gruppi (rispettivamente 131 e 133 pazienti). Non sono state osservate, infine, differenze significative per gli altri eventi avversi nell'ambito dei due gruppi.

Gli autori sottolineano, tra i punti di forza dello studio, la numerosità campionaria, il disegno dello studio (randomizzazione, doppia cecità e *double dummy*), la valutazione centralizzata di tutti gli obiettivi da parte di una commissione, i cui membri non erano a conoscenza del trattamento assegnato e l'arruolamento di un'ampia popolazione di pazienti non chirurgici.

D'altra parte, secondo gli autori, i limiti dello studio riguardano l'inclusione della trombosi venosa profonda asintomatica come parte degli obiettivi primari di efficacia e il fatto che

l'esame con ultrasuoni al *follow-up* è stato eseguito solo nel 64% dei pazienti, il che riduce la potenza statistica dello studio. L'ultrasonografia è, infatti, eseguita raramente nei pazienti non chirurgici all'atto della dimissione ospedaliera ed ancora più raramente a un mese dalla dimissione. Pertanto, i risultati di tale studio sono difficilmente applicabili alla normale pratica clinica nei pazienti ospedalizzati a rischio di tromboembolismo venoso.

Un altro elemento importante riguarda il farmaco di confronto considerato nello studio, quale l'enoxaparina somministrata per 6-14 giorni. Sebbene tale sia il regime autorizzato nei pazienti non chirurgici per la profilassi con enoxaparina, la degenza ospedaliera di molti pazienti è spesso inferiore ai 5 giorni ed è prassi sospendere l'assunzione di enoxaparina al momento della dimissione, anche in quei pazienti che sono ad alto rischio di tromboembolismo venoso. Alla luce di ciò, il disegno dello studio ha garantito una maggiore efficacia del trattamento con enoxaparina rispetto a quanto atteso, poiché nella pratica clinica i pazienti sono, di fatto, trattati per un tempo inferiore.

Questo studio ha dimostrato che la trombopprofilassi estesa con apixaban nei pazienti non chirurgici non è superiore al trattamento a breve termine con enoxaparina e che la profilassi con apixaban è associata ad un maggior rischio di emorragia maggiore rispetto a enoxaparina.

Alla luce di tale conclusione, risultano necessari ulteriori studi al fine di definire una più ristretta tipologia di pazienti non chirurgici che possano beneficiare della profilassi estesa.

Parole chiave: apixaban, tromboembolismo venoso, RCT.

Conflitti d'interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Bristol-Myers Squibb e Pfizer. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, Weitz JI, for the ADOPT Trial Investigators*. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2167-77.

Qualità della vita correlata alla salute in pazienti affetti da artrite reumatoide allo stadio iniziale e trattati con adalimumab: risultati da uno studio multicentrico randomizzato (PREMIER)

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

L'artrite reumatoide (RA) diminuisce la qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) relativamente all'attività fisica, al dolore, alla fatica e alla vitalità, al benessere emotivo e sociale e alla produttività sul lavoro. Gli effetti del trattamento riportati dal paziente (*Patient Reported Outcomes*, PRO) forniscono importanti valutazioni di attività e benessere e piuttosto che essere complementari alla valutazione clinica, sono fondamentali per discriminare i trattamenti efficaci rispetto al placebo in studi randomizzati controllati sull'artrite reumatoide.

Obiettivo della re-analisi dello studio multicentrico randomizzato PREMIER è stato quello di valutare il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) in pazienti affetti da artrite reumatoide allo stato iniziale dopo trattamento con metotrexate (MTX) e adalimumab (ADA), rispetto ai pazienti trattati solo con MTX o ADA.

Lo studio PREMIER è uno studio clinico di fase 3 della durata di 2 anni, randomizzato e in doppio cieco, che ha arruolato 799 pazienti: 268 nel gruppo ADA (40 mg s.c. ogni 14 giorni) più MTX (per os ogni 7 giorni), 257 nel gruppo in monoterapia con MTX e 274 nel gruppo in monoterapia con ADA (Breedveld FC, *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37). E' stato condotto in 133 Centri in Nord America, Europa e Australia. I pazienti arruolati dovevano essere >18 anni e soffrire di AR da ≤ 3 anni.

Dal punto di vista clinico, i pazienti sono stati valutati tramite i criteri di risposta ACR (*American College of Reumatology*) e il DAS-28 (*28-joint Disease Activity Score*). *Outcome*

comprimario è stata considerata la ACR50 alla settimana 52 e i dati radiografici. Sono stati considerati *outcome* secondari: ACR 20/50/70/90, i dati radiografici e l'attività fisica alla settimana 104.

Gli effetti del trattamento riferiti dal paziente (PRO) sono stati quantificati in 3 modi: HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*), VAS (*Visual Analog Scale assessments of global disease activity and pain*) e FACIT-T (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). La FACIT-F valuta la fatica negli ultimi 7 giorni e i punteggi vanno da 0 (nessuna fatica) a 52 (grande fatica). Modifiche di 0,22 nell'indice HAQ-DI e di 4 nell'indice FACIT-F sono state considerate differenze clinicamente rilevanti. Nella popolazione normale i valori di HAQ-DI sono minori di 0,5.

I dati della HRQOL sono stati misurati tramite le scale SF-36 e HUI-3*. Modifiche di 0,03 punti sono state considerate differenze clinicamente rilevanti. I dati relativi alla PRO e alla HRQOL sono stati ottenuti alla visita al basale e alle visite effettuate dopo 12, 26, 52, 76 e 104 settimane.

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti nei 3 gruppi sono risultate simili. In media i pazienti soffrivano di AR da 9 mesi. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nei punteggi PRO tra il gruppo in monotrattamento con MTX e il trattamento in associazione. Invece c'erano numerose differenze significative tra i due monotrattamenti, a favore dell'MTX.

I pazienti trattati con MTX+ADA hanno avuto miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 104 (2 anni) rispetto al basale nei punteggi HAQ-DI, quando paragonati ai pazienti in monotrattamento con MTX ($p < 0,0001$). Infatti, i pazienti MTX+ADA sono passati da un HAQ-DI di $1,5 \pm 0,6$ a uno di $0,3 \pm 0,5$, mentre i pazienti MTX sono passati da un HAQ-DI di $1,5 \pm 0,7$ a uno di $0,5 \pm 0,6$. È interessante notare che la media dell'indice HAQ-DI dei pazienti MTX+ADA è divenuta uguale a 0,5 dopo 52 settimane di trattamento (1 anno). Differenze statisticamente significative sono state rilevate anche nel numero di pazienti che ha avuto differenze clinicamente rilevanti alla settimana 104 (67,5% nel gruppo MTX+ADA vs 58,7 nel gruppo MTX; $p = 0,037$).

I pazienti trattati con MTX+ADA hanno avuto miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 104 rispetto al basale nei punteggi SF-36 PCS ma non nei punteggi SF-36 MCS, quando paragonati ai pazienti in monotrattamento con MTX ($p < 0,0001$). Infatti, i pazienti MTX+ADA sono passati da un SF-36 PCS di $31,7 \pm 7,8$ a uno di $48,8 \pm 8,3$, mentre i pazienti MTX sono passati da un SF-36 PCS di $30,7 \pm 7,8$ a uno di $44,7 \pm 8,0$. Differenze statisticamente significative sono state rilevate anche nel numero di pazienti che ha avuto differenze clinicamente rilevanti alla settimana 104 (56,4% nel gruppo MTX+ADA vs 43,6 nel gruppo MTX; $p = 0,0469$). All'interno dei diversi aspetti indagati dall'SF-36, le maggiori differenze tra il gruppo trattato con la combinazione e quello trattato con MTX hanno riguardato l'attività fisica, il dolore, la vitalità e le limitazioni fisiche. Anche i punteggi FACIT-F ($p < 0,0001$) e HUI-3 ($p = 0,0034$) sono risultati migliori nei pazienti del gruppo trattato con la combinazione rispetto a quelli trattati con MTX.

Nei gruppi dei pazienti in monoterapia è stato osservato un miglioramento nel punteggio HAQ-DI, ma non è stata registrata una differenza significativa tra i 2 trattamenti (alla settimana 104, i pazienti MTX hanno avuto un punteggio $0,5 \pm 0,6$ e quelli ADA un punteggio $0,6 \pm 0,6$). Un fenomeno simile è stato osservato con il punteggio SF-36 PCS anche se in alcuni aspetti (dolore, vitalità, funzione sociale, salute generale e limitazioni emozionali) i pazienti trattati con MTX hanno avuto un punteggio significativamente migliore rispetto ai pazienti ADA. Al contrario nessuna differenza significativa è stata riscontrata nei punteggi FACIT-F e HUI-3.

È stata anche valutata la relazione tra i PRO e i criteri di risposta ACR. I punteggi medi di tutti i test PRO effettuati sono risultati superiori nei *responder* (ACR50) rispetto ai non *responder* ($p < 0,0001$).

Il dato più interessante dello studio è il fatto che al basale i pazienti dimostravano una HRQOL molto al di sotto della media della popolazione, mentre dopo 2 anni di MTX+ADA mostravano una HRQOL simile se non addirittura migliore a quella della media della popolazione.

Lo studio presenta alcuni limiti. Innanzitutto, un terzo dei pazienti inclusi nel gruppo MTX ha terminato lo studio prima della settimana 104. D'altra parte, siccome sono stati usati solo i dati osservati, i risultati dell'analisi dei *responder* non ha subito alcun *bias*. Un'analisi del genere ha eventualmente comportato una sopra-valutazione del numero dei *responder* nel gruppo MTX. Nell'analisi dello studio i *responder* a MTX sono infatti risultati il 66%, mentre sarebbero

risultati solo il 45% se fosse stata considerata l'ultima visita di tutti i pazienti (inclusi quelli trattati per un periodo inferiore ai 2 anni). Un altro limite della valutazione della HRQOL è il fatto che la qualità di vita è valutata dal paziente stesso e non si può dire se eventuali aspettative sulla risposta derivante dal trattamento possano aver influenzato i risultati. D'altra parte, è noto che esiste un'ottima correlazione tra i livelli di risposta clinica e i punteggi HAQ-DI e SF-36 PCS e questo studio l'ha ulteriormente confermato. Rispetto alla superiorità del trattamento con i farmaci in combinazione, è da sottolineare che un trattamento precoce ed aggressivo può essere particolarmente utile nei pazienti studiati dal *trial* PREMIER e questo può aver contribuito ad un punteggio HRQOL migliore. I dati di questo studio associati a quelli riportati precedentemente, relativi alla tollerabilità e all'efficacia clinica del trattamento, suggeriscono che il trattamento di combinazione è una terapia efficace non solo dal punto di vista clinico ma anche dal punto di vista della qualità della vita.

Il trattamento per 2 anni con MTX e ADA migliora la performance fisica e l'HRQOL in pazienti affetti da artrite reumatoide allo stato iniziale. Il miglioramento è superiore a quello riscontrato in seguito al monotrattamento con MTX o ADA.

Conflitti di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Abbott. V. Strand è stato consulente della Abbott, AM Rentz e D. Revicki sono dipendenti della *United BioSource Corporation* e gli altri autori sono dipendenti della Abbott.

Parole chiave: artrite reumatoide, qualità della vita, adalimumab/metotrexate.

Riferimenti bibliografici

V Strand et al. Health-related Quality of Life Outcomes of Adalimumab for Patients with Early Rheumatoid Arthritis: Results from a Randomized Multicenter Study *The Journal of Rheumatology* 2012; 39:1, 63-72.

* La SF-36 valuta 8 aspetti della HRQOL (attività fisica, dolore, limitazioni fisiche, salute generale, vitalità, funzione sociale, limitazioni emozionali, salute mentale) con punteggio che va da 0 a 100 (migliore è lo stato di salute, più il punteggio si avvicina a 100). Tramite la SF-36 possono essere valutate la PCS (relativo alla situazione fisica) e la MCS (relativo alla situazione mentale) normalizzate alla popolazione generale con una media di 50 ± 10 . Modifiche di 2,5-3 punti della PCS e della MCS sono state considerate differenze clinicamente rilevanti. Anche la HUI-3 risulta dalla valutazione di 8 aspetti (visione, udito, parola, deambulazione, destrezza, emozioni, aspetti cognitivi e dolore) in un questionario auto-somministrato e relativo alle ultime 4 settimane. Il punteggio va da 0 a 1 (migliore è lo stato di salute, più il punteggio si avvicina a 1).

Tossina Botulinica A vs placebo in donne con iperattività detrusoriale refrattaria: lo studio RELAX

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

L'iperattività detrusoriale (ID) della vescica è caratterizzata da contrazioni spontanee del muscolo durante il riempimento vescicale, che possono causare urgenza minzionale, pollachiuria, nicturia ed incontinenza, configurando la sindrome della vescica iperattiva. I trattamenti disponibili comprendono la terapia comportamentale e farmaci anticolinergici quali oxibutinina, tolterodina e solifenacina, che sono moderatamente efficaci, e sono gravati da effetti collaterali fastidiosi fra cui secchezza delle fauci, costipazione e visione offuscata, responsabili del frequente abbandono della terapia. La tossina botulinica di tipo A (BoNTA) è stata utilizzata inizialmente per il trattamento dell'ID neurogena. Nel 2005, quando è stato sviluppato il protocollo del presente studio, non erano ancora stati effettuati studi clinici randomizzati sull'utilizzo della BoNTA nella forma idiopatica di questa condizione.

L'obiettivo dello studio era valutare efficacia e sicurezza della onabotulinumtossina A (onaBoNTA) nel trattamento dell'ID idiopatica nei pazienti di sesso femminile.

Per questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo sono state arruolate 240 donne che presentavano i sintomi della vescica iperattiva e con ID confermata

all'urodinamica entro 2 anni dall'arruolamento, in otto centri uro-ginecologici del Regno Unito, fra il 2006 ed il 2009. Criterio d'inclusione era la refrattarietà al trattamento, valutata in base alla risposta ad un anticolinergico somministrato per 8 settimane, con la presenza di una o più delle seguenti condizioni: non più di un lieve miglioramento alla *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) scale*, miglioramento riferito verbalmente come inaccettabile, interruzione del trattamento a causa degli effetti collaterali o nessun beneficio da un precedente trattamento. Dopo l'interruzione della terapia orale, le donne hanno completato un diario minzionale di 3 giorni per le due settimane successive: per essere incluse nello studio dovevano presentare almeno 8 svuotamenti vescicali e 2 episodi di urgenza minzionale moderata o severa nell'arco delle 24 ore. L'incontinenza non era un criterio d'inclusione. Sono state escluse le donne con incontinenza da stress, patologie neurologiche, disfunzioni dello svuotamento vescicale o controindicazioni al trattamento con onaBoNTA.

Il trattamento, effettuato in sala operatoria in anestesia locale o generale, consisteva nell'iniezione di 10 UI di onaBoNTA o placebo risospesi in 1 ml di soluzione salina, in 20 siti della parete vescicale, salvaguardando il trigono, per un totale di 200 UI per paziente.

Le donne sono state rivalutate a 6 settimane, 3 e 6 mesi dal trattamento. L'*outcome* primario era la frequenza di svuotamento vescicale nelle 24 ore a 6 mesi di distanza dal trattamento. Gli *outcome* secondari includevano: la frequenza degli episodi di incontinenza e di urgenza (moderata o severa all'*Indevus Urgency Severity Scale*, IUSS), in base a quanto riportato nel diario minzionale delle pazienti; il punteggio all'*International Consultation on Incontinence Questionnaire short form* (ICIQ-SF) ed all'*Incontinence Quality of Life* (IQOL) *questionnaire*⁺; le complicazioni; la necessità di trattamenti aggiuntivi durante il *follow-up*; il tempo di recidiva della sintomatologia.

Delle 240 donne arruolate, 100 (41,6%) non erano in trattamento farmacologico a causa degli effetti collaterali o del fallimento di una precedente terapia. Centoventidue donne sono state randomizzate a ricevere onaBoNTA e 118 a ricevere placebo. I due gruppi erano confrontabili per caratteristiche demografiche, abitudine al fumo, numero di gravidanze, sintomatologia urinaria e punteggi dei questionari sulla QoL. A 6 mesi, la frequenza mediana di svuotamento vescicale in 24 ore era più bassa dopo trattamento con onaBoNTA (n=100) rispetto a placebo (n=99) (8,33 [6,83-10,0] vs 9,67 [8,37-11,67]; 95% IC: 1,00-2,33; p=0,0001). Il dato è stato confermato prendendo in esame solo le donne che non hanno ricevuto trattamenti aggiuntivi (8,00 vs 9,33; p=0,0001). Differenze notevoli sono state osservate per gli episodi di urgenza minzionale (3,83 [1,17-6,67] vs 6,33 [4,0-8,67]; 95% IC: 1,33-3,33; p<0,0001) e di incontinenza (1,67 [0-5,33] vs 6,0 [1,33-8,33]; 95% IC: 3,33-5,67; p<0,0001). Il raggiungimento della continenza era più comune dopo onaBoNTA rispetto al placebo (31,3% vs 12,0%; OR 3,12; 95% IC: 1,49-6,52; p=0,002). Si sono osservati significativi miglioramenti, ma non la normalizzazione, dei punteggi delle scale della QoL per le pazienti trattate con onaBoNTA (ICIQ score: 10,00 [4,00-15,00] vs 15,00 [11,00-18,00]; p<0,0001. IQOL score: 55,11 [23,30-78,41] vs 27,27 [18,18-46,59]; p<0,0001). Trenta donne (24,6%) trattate con onaBoNTA e 71 (60,2%) trattate con placebo non hanno riferito cambiamenti nella sintomatologia (differenza: 35,6%; 95% IC: 23,1-48,1; p<0,0001). Il gruppo trattato con placebo ha avuto una percentuale di recidiva della sintomatologia significativamente maggiore (HR 0,43; 95% IC: 0,31-0,57; p<0,0001). Infezioni delle vie urinarie (31% vs 11%; OR 3,68; 95% IC: 1,72-8,25; p=0,0003) e difficoltà di svuotamento vescicale tale da richiedere auto-cateterizzazione intermittente (16% vs 4%; OR 4,87; 95% IC: 1,52-20,33; p=0,003) sono state più comuni dopo onaBoNTA che dopo placebo. I dati sopra riportati per gli *outcome* secondari sono quelli raccolti a 6 mesi dal trattamento. Reazioni o eventi avversi immediati sono stati rari: 21 donne dopo onaBoNTA (17%) e 22 dopo placebo (19%) hanno richiesto analgesia orale prima della dimissione. Durante il *follow-up*, 4 pazienti hanno riportato eventi avversi gravi (2 casi di debolezza muscolare grave, 1 broncopneumopatia, 1 paziente ha avuto formazione di coaguli vescicali).

Ad oggi, questo studio è il più grande studio clinico randomizzato che dimostri efficacia e sicurezza della onaBoNTA nell'ID in pazienti di sesso femminile. Gli autori sottolineano che il miglioramento dei sintomi è nettamente maggiore rispetto a quello ottenuto con i nuovi anticolinergici orali, nonostante circa un terzo delle donne del gruppo placebo assumesse tali farmaci. L'urgenza minzionale e l'incontinenza sembrano più responsive al trattamento rispetto alla frequenza. Non c'è una definizione accettata a livello internazionale di refrattarietà dell'ID, ma l'analisi dei dati ha mostrato che la severità dei sintomi all'arruolamento ha influenzato solo

l'outcome primario, quindi gli effetti su urgenza e incontinenza dovrebbero essere simili indipendentemente dalla definizione utilizzata. Nelle pazienti trattate con onaBoNTA, le infezioni delle vie urinarie ed auto-cateterizzazioni per difficoltà di svuotamento vescicale sono state più frequenti rispetto al gruppo placebo. Un terzo delle donne ha raggiunto la continenza. Lo studio presenta alcuni limiti: il reclutamento delle pazienti ha richiesto molto tempo e quindi i risultati presentati possono essere meno rilevanti; inoltre 200 UI onaBoNTA era la dose utilizzata nel Regno Unito quando lo studio è stato iniziato, mentre ora l'indicazione terapeutica per il trattamento dell'ID idiopatica è 150 UI; infine, dato che sono stati coinvolti diversi centri, ci possono essere state differenze fra le pazienti nel numero di iniezioni effettuate e nella quantità di onaBoNTA utilizzata in ciascuna iniezione.

Questo studio condotto in pazienti affette da iperattività detrusoriale idiopatica refrattaria ha confermato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con iniezione di onaBoNTA nella parete vescicale.

Parole chiave: tossina botulinica A; iperattività detrusoriale; RCT.

Conflitti di interesse: alcuni autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

Riferimento Bibliografico

Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, Slack M. Botulinum Toxin A Versus Placebo for Refractory Detrusor Overactivity in Women: A Randomised Blinded Placebo-Controlled Trial of 240 Women (the RELAX Study). Eur Urol. 2012 Jan 5. [Epub ahead of print].

Note

***Patient Global Impression of Improvement scale:** è una scala che può essere usata per valutare la risposta di una condizione medica a una terapia; si chiede al paziente di valutare la condizione del tratto urinario nel presente, rispetto a com'era prima della terapia, in una scala da 1 "molto migliorata" a 7 "molto peggiorata".

+**Indevus Urgency Severity Scale:** è una scala per la valutazione dell'urgenza minzionale, validata con metodi psicometrici, dove 0 indica "nessuna urgenza", 1 "consapevolezza dell'urgenza, ma facilmente tollerata", 2 "disagio sufficiente a interferire con le normali attività" e 4 "estremo disagio che interrompe bruscamente tutte le attività".

International Consultation on Incontinence Questionnaire short form: è un questionario semplice e breve per la valutazione della qualità di vita di pazienti con incontinenza urinaria; è costituito da 4 domande che riguardano frequenza, severità, impatto dell'incontinenza urinaria e cause o situazioni che hanno determinato la perdita di urina. Il punteggio va da 0 (normale) a 21 (massima gravità).

Incontinence Quality of Life questionnaire: misura l'effetto dell'incontinenza urinaria sulla qualità di vita; è diviso in tre sottoscale: 1) comportamento evitante e limitativo 2) impatto psicosociale 3) imbarazzo sociale. È costituito da 22 items le cui risposte vanno da 1 "estremamente" a 5 "per niente". I punteggi dei singoli items vengono sommati, si calcola una media per ogni sottoscala e i risultati vengono convertiti in una scala da 0 a 100; più alto il valore, migliore la qualità di vita.

Effetto di due regimi intensivi di trattamento con statine sulla progressione della coronaropatia: lo studio SATURN (The Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin)

A cura del Dott.ssa Elisa Benetti

L'atorvastatina e la rosuvastatina sono le statine più efficaci nel ridurre i livelli di colesterolo LDL (col-LDL), con una percentuale di riduzione media, rispettivamente, pari a circa il 50% e >50%. Sebbene siano già stati condotti studi di confronto testa-a-testa sulla loro azione sul profilo lipidico, non è stato ancora confrontato il loro effetto sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica o sulla frequenza di eventi cardiovascolari.

Lo studio, prospettico, randomizzato, multicentrico e in doppio cieco, ha confrontato le dosi massime di due regimi intensivi di statine per determinare eventuali differenze nei loro effetti

sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica.

Sono stati inclusi pazienti di età 18-75 anni con stenosi del 20% in almeno un vaso sanguigno rilevata tramite angiografia coronarica e con un'ostruzione <50% del vaso target. All'entrata nello studio, i pazienti non trattati con statine nelle 4 settimane precedenti dovevano avere un livello di col-LDL >100 mg/dl; mentre per i pazienti che avevano ricevuto statine il livello doveva essere >80 mg/dl. Sono stati esclusi i pazienti che avevano ricevuto un trattamento ipolipidizzante intensivo per più di 3 mesi nell'anno precedente o che presentavano ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca, disfunzione renale o epatopatia.

Tra gennaio 2008 e giugno 2009, 1578 pazienti afferenti a 208 centri, sono stati arruolati e sottoposti ad un periodo di run-in della durata di 2 settimane, in cui sono stati randomizzati a ricevere metà della dose massima di atorvastatina (40 mg/die) o rosuvastatina (20 mg/die), al fine di accertarne gli effetti avversi e la *compliance*. Alla fine del periodo di *run-in*, i pazienti che presentavano un livello di col-LDL <116 mg/dl e di trigliceridi <500 mg/dl (n=1385) sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere atorvastatina (n=691) e rosuvastatina (n=694) a piena dose, rispettivamente 80 mg/die e 40 mg/die, per 104 settimane. L'ultrasonografia intravascolare è stata effettuata al basale e dopo le 104 settimane di trattamento, a livello della stessa arteria. L'*endpoint* primario di efficacia è stato il volume percentuale dell'ateroma o PAV (*Percent Atheroma Volume*), calcolato come segue:

$$PAV = \frac{\sum (EEM_{area} - lumen_{area})}{\sum EEM_{area}} \times 100$$

dove EEM_{area} è l'area delle sezioni della membrana elastica esterna, mentre per $lumen_{area}$ si intende l'area delle sezioni del lume. L'*endpoint* secondario di efficacia è stato il volume totale normalizzato dell'ateroma o TAV (*normalized Total Atheroma Volume*), calcolato come:

$$TAV = \frac{\sum (EEM_{area} - lumen_{area})}{no.of_images_in_pullback} \times median_no_of_images_in_cohort$$

Le variazioni di PAV e $TAV_{normalized}$ sono state calcolate come differenza tra i valori basali e quelli rilevati dopo 104 settimane. La regressione è stata definita come decremento dei due valori rispetto al basale.

Durante il trattamento sono stati misurati i livelli di col-HDL, col-LDL e di trigliceridi ai mesi 6, 12, 18 e 24. I livelli di proteina C reattiva sono stati misurati ai mesi 12 e 24.

Dopo le 104 settimane di terapia i pazienti trattati con rosuvastatina, rispetto ai pazienti randomizzati ad atorvastatina, presentavano livelli di col-LDL inferiori (62,6 vs 70,2 mg/dl, $p < 0,001$) e livelli di col-HDL superiori (50,4 vs 48,6 mg/dl, $p = 0,01$). Questi valori hanno determinato un più basso rapporto col-LDL/col-HDL relativamente al trattamento con rosuvastatina ($1,30 \pm 0,02$ vs $1,50 \pm 0,02$, $p < 0,001$). Rispetto ai pazienti trattati con atorvastatina, una maggior quantità di pazienti del gruppo rosuvastatina presentava valori di col-LDL <70 mg/dl (72,1% vs 56,1%, $p < 0,001$) e una minor quantità di pazienti ha mantenuto valori di col-LDL >100 mg/dl (4,6% vs 7,7%, $p = 0,04$). I livelli di proteina C reattiva sono stati 1,0 mg/L nel gruppo atorvastatina e 1,1 mg/L nel gruppo rosuvastatina, $p = 0,05$.

L'*endpoint* primario di efficacia, PAV, è diminuito del 0,99% nel gruppo atorvastatina e dell'1,22% nel gruppo rosuvastatina ($p < 0,001$ per le variazioni rispetto al basale di ogni gruppo, $p = 0,17$ per la comparazione tra i due gruppi). Per quanto riguarda il TAV, l'effetto è stato più favorevole nel gruppo rosuvastatina (riduzione di $6,93 \text{ mm}^3$ vs $4,42 \text{ mm}^3$, $p = 0,01$). Entrambe le statine hanno indotto regressione nella maggior parte dei pazienti: 63,2% nel gruppo atorvastatina vs 68,5% nel gruppo rosuvastatina ($p = 0,07$) per quanto riguarda il PAV e rispettivamente 64,7% vs 71,3% per il TAV ($p = 0,02$).

La frequenza di eventi cardiovascolari è stata simile tra i due gruppi. Una maggior incidenza di elevati livelli di alanina aminotransferasi si è verificata nel gruppo atorvastatina (2,0% vs 0,7%, $p = 0,04$), mentre una maggior incidenza di proteinuria si è verificata con rosuvastatina (3,8% vs 1,7%, $p = 0,02$).

Entrambi i regimi hanno dimostrato un notevole effetto sulla progressione della coronaropatia, dando come risultato una significativa regressione dell'aterosclerosi. Questi dati indicano che la coronaropatia può regredire se si raggiungono i livelli di col-LDL e col-HDL ottenuti in questo studio. I due regimi di terapia si sono dimostrati simili nell'abilità di limitare la progressione o di indurre regressione, sebbene non si possa escludere una piccola differenza di efficacia sulla base della significativa differenza osservata nella variazione del TAV.

L'ultrasonografia intravascolare rimane un *endpoint* surrogato e la riduzione nel volume della placca non deve essere interpretato come equivalente ad un beneficio clinico in termini di prevenzione di eventi cardiovascolari. Inoltre, rimane da stabilire il significato clinico della regressione e delle differenze osservate riguardo all'*endpoint* secondario. Malgrado questi limiti, le attuali evidenze, che dimostrano che la crescita della placca può essere revertita, possono essere considerate promettenti e meritevoli di ulteriore studio in trial clinici.

Questi risultati hanno anche importanti implicazioni per lo sviluppo di nuove terapie anti-aterosclerotiche. I livelli di col-LDL raggiunti in questo studio sono inferiori a quelli previsti dalle linee guida correnti, fornendo un razionale per ulteriori *trial* che abbiano come *target* livelli di col-LDL molto bassi. Inoltre, circa un terzo dei pazienti presentano progressione di malattia malgrado l'intensivo trattamento con statine, suggerendo che nella maggior parte della popolazione in prevenzione secondaria rimane un sostanziale rischio residuo di evento clinico nonostante l'uso delle terapie attualmente più efficaci, affermando la necessità di nuovi agenti anti-aterosclerotici.

Sebbene questo studio comparativo non evidenzia alcuna significativa differenza tra i gruppi di trattamento rispetto all'*endpoint* primario, i risultati indicano che la somministrazione di regimi intensivi di statine ad alte dosi è sicura e può promuovere la regressione della placca aterosclerotica con un'entità superiore a quella riportata in precedenza. Questi risultati rappresentano un utile passo in avanti al fine di prevenire le devastanti conseguenze cliniche della malattia aterosclerotica cardiovascolare.

Questo studio presenta alcuni limiti, tra cui l'impossibilità per motivi etici di misurare la progressione della malattia in pazienti placebo e l'incerta generalizzabilità di questi risultati, ottenuti in pazienti che si sono sottoposti su indicazione clinica ad angiografia coronarica, alla prevenzione primaria di pazienti asintomatici. Inoltre, i pazienti che non hanno completato lo studio possono aver avuto incidenze di progressione differenti rispetto a coloro che lo hanno portato a termine. Infine, questo studio utilizza l'ultrasonografia intravascolare per esaminare la progressione di malattia, ma alcuni più nuovi metodi analitici possono permettere la caratterizzazione dei costituenti della placca aterosclerotica.

Parole chiave: regime intensivo ad alte dosi di statine, progressione della coronaropatia, ultrasonografia intravascolare.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dall'AstraZeneca, alcuni autori affermano di aver ricevuto compensi per consulenze da varie ditte farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Nicholls SJ *et al.* Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *NEJM* 2011; 365: 2078-2087.

Mancanza e supplemento di vitamina D in correlazione alla salute cardiovascolare

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Diversi studi hanno recentemente indicato la mancanza di vitamina D tra i nuovi fattori di rischio cardiovascolare. Il deficit di vitamina D è, infatti, ampiamente associato a ipertensione, malattie vascolari periferiche, diabete, sindrome metabolica, coronaropatie e insufficienza cardiaca. Diversi studi epidemiologici hanno mostrato una prevalenza di 30-50% del deficit di vitamina D nella popolazione generale. Sebbene l'associazione tra mancanza di vitamina D e

gravi patologie cardiovascolari sia fortemente sostenuta, ad oggi non esistono evidenze sull'efficacia del supplemento di vitamina D sugli esiti cardiovascolari.

Lo studio, di tipo retrospettivo, ha lo scopo di valutare: 1) l'associazione tra mancanza di vitamina D e morbilità e mortalità cardiovascolare; 2) l'effetto del suo supplemento sulla sopravvivenza.

Lo studio è stato condotto in una coorte di pazienti monitorati presso un centro medico universitario provvisto di assistenza cardiovascolare. I pazienti per i quali erano stati misurati i livelli plasmatici di vitamina D tra Gennaio 2004 e Ottobre 2009 sono stati arruolati nello studio. Le concentrazioni di 25-idrossi-vitamina D, analizzate tramite il dosaggio immunometrico in chemiluminescenza, sono state definite ottimali quando erano ≥ 30 ng/ml, di conseguenza concentrazioni < 30 ng/ml indicavano un deficit di vitamina D.

Le informazioni sulle caratteristiche demografiche, la storia clinica, le condizioni patologiche e fisiologiche dei pazienti e l'uso dei farmaci sono state estrapolate utilizzando una banca-dati elettronica di record cardiovascolari del centro medico. Le diagnosi sono state identificate tramite i codici diagnostici dell'*International Classification of Diseases, 9th Revision (ICD-9)*. Il supplemento di vitamina D è stato definito come una prescrizione in corso di vitamina D o analogo, o se direttamente riportata dal paziente. La dose non era sempre riportata, ma quelle indicate variavano comunemente tra 1.000 UI/die e 50.000 UI/bisettimanali. L'uso di integratori multivitaminici non era considerato come supplemento di vitamina D. La mortalità per tutte le cause è stata ottenuta consultando il *Social Security Death Index**

Nella coorte iniziale di 14.261 pazienti che contribuivano ad un totale di 24.895 campioni di sangue, sono state associate le informazioni relative a 11.017 pazienti contenute nella banca-dati. Di questi, 10.899 pazienti, con età ≥ 18 anni, sono stati inclusi nello studio. La popolazione era prevalentemente di sesso femminile (n=7.758, 71%), con un'età media di 58,3 anni (SD $\pm 14,9$) e un BMI di 29,9 (SD $\pm 7,7$) Kg/m²; la frazione di eiezione ventricolare sinistra era in media 57 ($\pm 10\%$). Il 70,3% dei pazienti (n=7.665) presentava un deficit di vitamina D (dose < 30 ng/ml), mentre il resto della coorte (n=3.234, 29,3%) assumeva un dosaggio predefinito normale di vitamina D (≥ 30 ng/ml).

Dall'analisi univariata è emerso che il deficit di vitamina D era significativamente associato ad un aumento del rischio di patologie cardiovascolari gravi, incluse coronopatia (OR 1,16; IC 95% 1,01-1,33), diabete (2,31; 2,02-2,63), cardiomiopatia (1,29; 1,02-1,63) e ipertensione (1,40; 1,28-1,54) e di mortalità da tutte le cause (2,95; 2,13-4,07). Il deficit di vitamina D, inoltre, era associato ad un minor rischio di fibrillazione atriale (0,83; 0,69-0,98).

I diversi modelli analitici di regressione logistica multivariata hanno confermato che il deficit di vitamina D è un fattore predittivo indipendente di mortalità da tutte le cause (2,64; 1,90-3,66, $p < 0,0001$). La curva di sopravvivenza, calcolata dalla data di raccolta del campione ematico alla data di fine studio o di morte, ha mostrato una riduzione della sopravvivenza di 2,48 volte maggiore nei pazienti con un deficit di vitamina D ($p < 0,0001$).

Il supplemento di vitamina D ha migliorato la sopravvivenza generale, ma solo in pazienti con deficit della stessa. Infatti, sia dall'analisi univariata (OR 0,62; 0,47-0,81, $p = 0,0004$) che dalla regressione logistica multivariata (OR 0,44; 0,33-0,58, $p < 0,0001$) è emerso che il supplemento di vitamina D riduce significativamente la mortalità da tutte le cause, determinando un aumento del 60% della sopravvivenza nei pazienti che utilizzano il supplemento (HR 0,40; 0,33-0,58; $p < 0,0001$).

La somministrazione del supplemento di vitamina D era più frequente nei pazienti con deficit della vitamina che in quelli con concentrazioni normali (rispettivamente, 31,6% vs 21,3%, OR 1,71; $p < 0,0001$). L'effetto del supplemento di vitamina D è stato valutato sulla mortalità rispetto alla mancanza, stratificando l'analisi per l'uso di supplemento. La mancanza e il supplemento di vitamina D erano strettamente correlati tra di loro. Tra i pazienti con deficit di vitamina D, quelli che assumevano il supplemento hanno mostrato un rischio di mortalità più basso (OR 1,46; 0,76-2,80; p non significativo), rispetto a quelli senza supplemento (OR 3,72; 2,56-5,40; $p < 0,0001$). Dall'analisi dell'interazione tra supplemento e deficit di vitamina D è emersa una differenza significativa della sopravvivenza soltanto nei pazienti con deficit. Al contrario, i soggetti con livelli normali di vitamina D non presentavano nessuna variazione all'aggiunta.

Dall'analisi di regressione lineare per studiare l'effetto del BMI e del colesterolo, è emerso che i livelli di vitamina D diminuiscono di un fattore pari al 31% all'aumentare del BMI (coefficiente $\beta = -0,31$; $p < 0,0001$) e del 20% all'aumentare dei livelli di colesterolo LDL (coefficiente $\beta = -0,20$, $p < 0,0005$) mentre aumentano del 17% all'aumentare dei livelli di colesterolo HDL ($\beta = 0,17$; $p < 0,0001$).

In linea con precedenti evidenze, questo studio sottolinea che la mancanza di vitamina D è associata a diverse malattie cardiovascolari quali ipertensione, coronaropatie, cardiomiopatie e a fattori di rischio cardiovascolare come ipertensione, diabete e dislipidemie. I pazienti con deficit di vitamina D hanno presentato un aumento della sopravvivenza con l'uso del supplemento.

Tali risultati devono essere interpretati considerando alcune limitazioni relative alla selezione dei pazienti. Infatti, alla luce del fatto che il campione in studio è rappresentato da pazienti le cui concentrazioni plasmatiche di vitamina D sono state misurate presso laboratori ospedalieri e che sono stati monitorati presso un centro medico con assistenza cardiovascolare e inclusi in un registro elettronico, la generalizzazione dei dati al resto della popolazione potrebbe risultare non appropriata. Inoltre, i prelievi isolati non permettono di valutare la concentrazione di vitamina D nel tempo; manca una stima della relazione temporale tra livelli plasmatici e l'assunzione del supplemento di vitamina D; infine, non sono state analizzate dose e durata del supplemento né la *compliance* del paziente, né l'uso di qualsiasi altro integratore vitaminico contenente anche vitamina D.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: vitamina D, rischio cardiovascolare, studio retrospettivo di coorte.

Riferimenti bibliografici

Vacek JL et al. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. Am J Cardiol 2011; doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.020.

* *Social Security Death Index*, registro sulla mortalità, Death Master File (DMF), realizzato del Social Security Administration (SSA) negli Stati Uniti.

Linee guida basate sull'evidenza per il trattamento di malattie psichiatriche, neurologiche e d'abuso di sostanze in Paesi a basso e medio reddito: riepilogo delle raccomandazioni varate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Le malattie psichiatriche, neurologiche e d'abuso di sostanze (MNS) sono responsabili del 14% del peso globale della malattia espresso in anni di vita aggiustati per disabilità (*Disability Adjusted Life Years*, DALYs). Le risorse investite per ridurre l'aggravio di tali patologie si sono dimostrate insufficienti, inefficienti e distribuite in modo disomogeneo fra i diversi Paesi, con un'ampia fetta della popolazione che non riceve alcuna cura. Quando disponibile, il trattamento non è nella maggioranza dei casi né basato sull'evidenza né di alta qualità. Ciò sfocia in un'enorme discrepanza dei trattamenti, che è pari ad oltre il 75% in molti Paesi a basso e medio reddito (*Low- And Middle-Income Countries*, LAMIC). Al fine di ridurre tale divario, la *World Health Association* (WHO) ha dato inizio al programma mhGAP (*Mental Health Gap Action Programme*). Nell'ambito del progetto sono nate linee guida per la gestione delle MNS identificate dalla WHO come condizioni ad alta priorità (per il grande peso in termini di mortalità, morbilità e disabilità, per l'elevato costo economico e perché spesso associate a violazioni dei diritti umani): depressione, psicosi, malattia bipolare, epilessia, disturbi dello sviluppo e del comportamento in bambini ed adolescenti, demenza, alcolismo, abuso di droghe e autolesionismo/suicidio.

La formulazione e l'implementazione delle linee guida del progetto mhGAP ha l'obiettivo di sviluppare raccomandazioni basate sull'evidenza utili alla pratica clinica nella gestione delle

MNS. Lo scopo è quello di migliorare ed integrare il management di questi pazienti, con particolare riguardo alle strutture di I e II livello non specialistiche dei LAMIC. Un'importante sfida del progetto consiste nell'adattare osservazioni ed evidenze raccolte nei paesi ad alto reddito in LAMIC, ottimizzando i servizi al fine di ottenere il massimo risultato dalle risorse disponibili.

La WHO ha costituito nel 2008 un gruppo di lavoro (*Guideline Development Group, GDG*) per lo sviluppo di linee guida basate sull'evidenza, secondo il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)*. Tali raccomandazioni sono basate su revisioni sistematiche, letteratura internazionale, valutazione della qualità delle evidenze disponibili e del rapporto rischio-beneficio. Profili di evidenza sono stati sviluppati per ognuna delle MNS considerate ad alta priorità, così come per le condizioni catalogate come "altri disturbi emotivi o clinicamente significativi inspiegabili". L'aggiornamento delle linee guida è basato sulle nuove evidenze disponibili in letteratura, ma anche sulle informazioni di ritorno di professionisti del settore sanitario, politici, scienziati ed esperti in salute pubblica coinvolti nell'attuazione delle linee guida. La difficoltà di tradurre in decisioni pratiche i dati ottenuti da *trial* clinici randomizzati controllati, studi osservazionali ed altre fonti scientifiche di evidenza, così come da revisioni sistematiche, ha richiesto l'integrazione del progetto mhGAP in un pacchetto integrato di interventi, *mhGAP Intervention Guide (mhGAP-IG) for Mental, Neurological and Substance Use Disorders in Non-specialized Health Settings*. Il mhGAP-IG traduce le raccomandazioni basate sull'evidenza ottenute dalla letteratura in semplici protocolli ed algoritmi che facilitino il clinico nella valutazioni e nella gestione dei pazienti affetti da MNS. Tale strumento è stato impiegato, unitamente a materiale formativo, nei LAMIC in cui l'attuazione del programma mhGAP ha già avuto luogo (Etiopia, Giordania, Nigeria e Panama). Le linee guida ottenute hanno fornito le seguenti raccomandazioni:

Depressione ed altri disturbi emotivi o clinicamente significativi inspiegabili: antidepressivi triciclici (TCA) o fluoxetina sono consigliati nel trattamento iniziale di episodi depressivi/malattia depressiva di entità moderata-severa in età adulta; mentre episodi lievi o sintomi depressivi in assenza di episodi depressivi/malattia depressiva attuali/pregressi non ne richiedono l'impiego. Il trattamento non deve essere interrotto prima di 9-12 mesi dalla scomparsa dei sintomi.

Epilessia e crisi epilettiche: qualora sia possibile reperire un accesso venoso sarebbe consigliabile l'infusione in vena (iv) di benzodiazepine (BDZ), come lorazepam o diazepam (preferire, se disponibile, lorazepam). Per un controllo sostenuto e nell'eventualità in cui gli episodi comiziali si protraggano possono essere somministrati iv anche fenobarbital e fenitoina. La somministrazione di diazepam, se non si dispone di accessi venosi, deve essere effettuata per via rettale; la somministrazione intramuscolare (im) è sconsigliata per l'irregolare assorbimento. La somministrazione im di fenobarbital può essere considerata qualora non sia possibile nemmeno l'assunzione per via rettale di diazepam. Nelle convulsioni febbrili semplici (SFS), devono essere seguite le linee guida locali per la diagnosi e la gestione della febbre ed i bambini devono essere tenuti in osservazione per 24 ore. In bambini con convulsioni febbrili complesse (CFS), è necessario definirne l'eziologia, tramite ospedalizzazione. La profilassi intermittente con diazepam, durante la malattia febbrile, può essere considerata nel trattamento di CFS ricorrenti o prolungate, ma non per le SFS. La monoterapia con antiepilettici standard (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina ed acido valproico) è consigliata (il fenobarbital rappresenta la prima opzione per il basso costo; la carbamazepina deve essere preferenzialmente impiegata in bambini e adulti con crisi parziali). Non è necessario prescrivere immediatamente un trattamento farmacologico dopo la prima crisi comiziale spontanea. La terapia può essere interrotta dopo due anni liberi da crisi. Nelle donne in età fertile è consigliata la monoterapia con la minima dose efficace (l'acido valproico deve essere evitato), così come l'assunzione di acido folico. Le stesse indicazioni valgono durante l'allattamento. Nei pazienti con concomitante disabilità mentale, è preferibile usare acido valproico e carbamazepina, per il minor rischio di eventi avversi comportamentali.

Psicosi: aloperidolo e clorpromazina rappresentano la prima linea terapeutica. Gli antipsicotici di seconda generazione (con l'eccezione della clozapina) possono essere una valida alternativa. La clozapina può essere prescritta, in *setting* non-specialistici, solo se è disponibile il monitoraggio ematochimico routinario. E' da preferirsi la monoterapia; la politerapia è possibile sotto la supervisione di uno specialista. Il trattamento deve protrarsi per almeno 12 mesi dopo

l'inizio della remissione; può essere sospeso, in individui stabili per anni, considerando rischio di ricaduta, possibili eventi avversi ed opinione del paziente e dei familiari, possibilmente sotto la supervisione di uno specialista. E' opportuno fornire informazioni relative alle preparazioni orali e depot, per migliorarne l'aderenza terapeutica. Gli anticolinergici non devono essere usati routinariamente per la prevenzione degli effetti avversi extrapiramidali: sono somministrabili, per un breve periodo, in quei pazienti in cui la riduzione della dose ed il cambio di farmaco si dimostrano inefficaci, o quando gli eventi avversi sono acuti o severi.

Malattia bipolare: l'aloiperidolo è raccomandato nella fase maniacale. Gli antipsicotici di seconda generazione possono essere considerati un'alternativa, così come litio, valproato e cabamazepina. Il trattamento con litio deve essere considerato solo qualora siano possibili il monitoraggio ematochimico ed il controllo da parte di personale qualificato. Litio e valproato sono da considerarsi terapie di mantenimento. Il trattamento deve essere protratto per almeno due anni dopo l'ultimo episodio depressivo/maniacale. Gli antidepressivi, sempre in combinazione con stabilizzanti dell'umore (litio, valproato), devono essere impiegati per episodi depressivi moderati o severi, preferendo gli SSRI (fluoxetina) ai TCA.

Autolesionismo/suicidio: nei soggetti sopra i 10 anni affetti da un'altra condizione prioritaria, da dolore cronico o stress emotivo acuto con concomitanti conflitti interpersonali, perdite recenti o che abbiano subito nell'arco della vita altri eventi gravi, dovrebbero essere indagati relativamente a pensieri/tentativi o episodi autolesionistici, rispettivamente nel mese o nell'anno precedente l'osservazione iniziale, con rivalutazioni periodiche. E' importante limitare l'accesso a sostanze/attrezzi con cui il soggetto possa mettere in atto tali comportamenti. L'ospedalizzazione a fini precauzionali non è raccomandata routinariamente, a meno che non vi sia un'urgenza. Qualora strutture specializzate non siano accessibili, la famiglia, gli amici e qualsiasi altra risorsa umana disponibile devono essere coinvolti nel monitoraggio del soggetto. Politiche volte alla riduzione dell'abuso alcolico rappresentano un'importante strategia preventiva del suicidio, soprattutto in quelle popolazioni in cui vi sia un'alta prevalenza di tale abitudine.

Demenza: gli inibitori dell'acetilcolinesterasi o la memantina non dovrebbero essere prescritti routinariamente nei *setting* non specialistici dei LAMIC. Questi farmaci devono essere presi in considerazione solo da specialisti e devono essere strettamente monitorati sia l'aderenza terapeutica che l'incidenza di eventi avversi. Tioridazina, clorpromazina o trazodone non dovrebbero essere considerati nel trattamento dei sintomi comportamentali e psicologici della demenza. Aloiperidolo ed antipsicotici atipici non dovrebbero rappresentare la prima linea terapeutica; il loro impiego, su indicazione dello specialista, dovrebbe essere limitato alle fasi di scompenso della malattia e limitato ad un breve periodo di tempo. Se è presente anche depressione moderata-severa dovrebbero essere impiegati SSRI; se entro almeno 3 settimane non vi è un miglioramento, il paziente dovrebbe essere inviato allo psichiatra. Ogni terapia va rivalutata almeno ogni 6 mesi.

Alcolismo: lo *screening* di tale condizione dovrebbe essere introdotto nella pratica clinica quotidiana. Le BDZ sono raccomandate come prima linea di intervento per la gestione della disintossicazione, al fine di prevenire e trattare i sintomi dell'astinenza e gestire convulsioni/delirium. Nel delirium grave non controllato da un adeguato dosaggio di BDZ, gli antipsicotici non dovrebbero essere impiegati in monoterapia, ma solo associati alle BDZ. Gli anticonvulsivanti non dovrebbero essere impiegati per la prevenzione delle convulsioni. Farmaci psicoattivi dovrebbero essere dispensati in piccole quantità per impedirne l'abuso. Pazienti a rischio di sviluppare una grave crisi d'astinenza, affetti da gravi patologie fisiche o psichiatriche o che non possono contare su un adeguato supporto devono essere seguiti in ambiente ospedaliero. Ogni paziente dovrebbe assumere tiamina per os; nei pazienti ad alto rischio (malnutrizione, grave crisi d'astinenza) o a rischio di encefalopatia di Wernicke, la tiamina dovrebbe essere somministrata per via parenterale. Acamprosato, disulfiram o naltrexone potrebbero essere introdotti in terapia per ridurre le ricadute.

Abuso di droghe: la disintossicazione da cannabis, cocaina ed anfetamine è meglio condotta in ambienti protetti. Non ci sono farmaci specificatamente indicati. Per alleviare i sintomi (agitazione, disturbi del sonno,...) possono essere somministrati farmaci sintomatici. Depressione o psicosi, anche se rari, devono essere trattate da specialisti. La disintossicazione da BDZ può essere intrapresa efficacemente scalando gradualmente la dose in 8-12 settimane ed introducendo BDZ a lunga durata d'azione. Se si sviluppa una severa crisi d'astinenza da BDZ, si consiglia di considerare la sedazione con alti dosaggi di BDZ e l'ospedalizzazione. La

dexanfetamina non può essere impiegata per il trattamento di disassuefazioni da sostanze psicostimolanti. Qualora prevalgano nella comunità le droghe iniettate iv è bene facilitare l'accesso a set infusivi sterili, promuovere la conoscenza della trasmissione di malattie per via parenterale e l'accesso a *screening* (test HIV ed epatite).

Disturbi dello sviluppo e del comportamento in bambini ed adolescenti: nella ADHD, l'impiego del metilfenidato può essere indicato su consiglio di uno specialista. L'intervento farmacologico (metilfenidato, litio, carbamazepina e risperidone) non dovrebbe essere offerto da centri non specializzati per disturbi da comportamento dirompente e della condotta, disturbo oppositivo provocatorio o ADHD. Gli antidepressivi non possono essere considerati nel trattamento della depressione in bambini da 6 a 12 anni in *setting* non specialistici; mentre fluoxetina, ma non TCA o altri SSRI, può essere impiegata negli adolescenti (monitorare i pazienti per idee e comportamenti suicidari; se disponibile, fare riferimento ad uno psichiatra). L'intervento farmacologico in bambini ed adolescenti affetti da disordini d'ansia non va impostato in *setting* non specialistici. Molto importante è la cooperazione con i centri di formazione, nell'ambito della promozione della salute mentale in bambini ed adolescenti, così come nelle loro madri.

Per ognuna di queste condizioni ad alta priorità, in associazione alla terapia farmacologica è ribadita l'utilità degli interventi psicosociali, familiari o di comunità, e/o, quando disponibili, orientamento, supporto e supervisione da parte di specialisti. Gli operatori di *setting* non specialistici devono essere istruiti a riconoscere tali condizioni, perché possano segnalarle ed indirizzarle ad un opportuno trattamento.

Questo lavoro rappresenta il primo sforzo volto alla valutazione estensiva e sistematica delle evidenze cliniche in quest'area; delineando le situazioni in cui esiste incertezza o controversia e le aree in cui è necessario un cambiamento politico o nella pratica clinica. I limiti sono rappresentati dalla difficoltà nella formulazione dei quesiti e nella valutazione dei risultati; da potenziali problemi di riproducibilità e coerenza dei dati; dall'impossibilità di includere nello studio evidenze osservazionali qualora non siano inserite nell'ambito di un *trial* clinico randomizzato; dalla difficoltà nel definire come debbano essere considerati valori, preferenze e studi di fattibilità, in quanto la metodologia impiegata per la determinazione di questi aspetti è molto meno sviluppata.

Le linee guida formulate nell'ambito del progetto mhGAP possono diminuire il peso delle MNS, rendendole più sostenibili non solo per i singoli pazienti, ma anche per l'economia degli Stati, che, a parità di risorse, potrebbero fornire servizi e prestazioni nettamente superiori, migliorando l'outcome delle MNS.

Parole chiave: malattie psichiatriche, neurologiche e d'abuso di sostanze, linee guida, Paesi a basso e medio reddito.

Bibliografia

Dua T et al. Evidence-based guidelines for mental, neurological, and substance use disorders in low- and middle-income countries: summary of WHO recommendations. PLoS Med. 2011 Nov;8(11):e1001122.

Note:

* Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta:

1. definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione;
2. individuazione di tutti gli outcome relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico;
3. ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione;
4. sintesi delle prove per singolo outcome ritenuto "essenziale" o "importante";
5. valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome;
6. valutazione della qualità globale delle prove;
7. bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento;
8. definizione della forza della raccomandazione;
9. formulazione della raccomandazione;
10. implementazione e verifica di impatto.

Terapia intensiva del diabete e velocità di filtrazione glomerulare nel diabete di tipo 1

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'albuminuria è un marcatore sensibile della nefropatia diabetica, il cui sviluppo di solito precede la compromissione della velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*; GFR) e aumenta il rischio di successivo deterioramento della GFR. Ciononostante, l'albuminuria non è universalmente accettata come un *outcome* clinico o surrogato. Il *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) e lo studio osservazionale che ne è conseguito, *l'Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), hanno dimostrato che in pazienti con diabete di tipo 1 la terapia intensiva del diabete ha diminuito non solo i livelli dell'emoglobina glicata (HbA1c), ma anche il rischio di microalbuminuria e di macroalbuminuria.

Questo studio ha valutato gli effetti della terapia intensiva del diabete nel DCCT sul rischio di compromissione della GFR con un periodo di follow-up totale di 22 anni.

Il DCCT è stato uno studio multicentrico che tra il 1983 e il 1989 ha arruolato 1441 partecipanti (età 13-39 anni, media 27 anni) suddivisi in due coorti: l'una, coorte di prevenzione primaria, costituita da pazienti con diabete da 1-5 anni, velocità di escrezione dell'albumina <40 mg/24 h, ma senza evidenza di retinopatia all'immagine del fondo dell'occhio; l'altra, coorte di intervento secondario, costituita da pazienti con diabete da 1-15 anni, velocità di escrezione dell'albumina ≤ 200 mg/24 h e almeno un microaneurisma in un occhio (ma non più di una moderata retinopatia non proliferativa). Ulteriori criteri d'inclusione per entrambe le coorti sono stati: livello della creatinina sierica $\leq 1,2$ mg/dl o clearance della creatinina >100 ml/min per 1,73 m² di area di superficie corporea. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere una terapia del diabete intensiva oppure convenzionale. La terapia intensiva ha avuto lo scopo di raggiungere livelli di HbA1c <6,05% (il limite superiore del *range* normale) attraverso la somministrazione giornaliera di insulina tramite 3 iniezioni o l'adozione di una pompa. La terapia convenzionale ha avuto lo scopo di prevenire i sintomi dell'iperglicemia e dell'ipoglicemia attraverso la somministrazione giornaliera di 1 o 2 iniezioni di insulina. Lo studio è terminato nel 1993, dopo un periodo di *follow-up* medio di 6,5 anni. In seguito, i pazienti che erano stati randomizzati alla terapia intensiva sono stati incoraggiati a proseguirla, mentre a quelli che erano stati randomizzati alla terapia convenzionale è stata offerta l'opportunità di intraprendere il trattamento intensivo. Inoltre, tutti i partecipanti al DCCT sono stati invitati a partecipare allo studio EDIC e 1375 hanno aderito all'invito. Durante l'intero corso dei due studi, annualmente sono stati misurati i livelli di creatinina sierica. I livelli della creatinina sierica, l'età, il genere sessuale, e la razza sono stati usati per calcolare il valore della GFR stimata attraverso l'equazione della *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). La GFR è stata definita compromessa per valori di GFR stimati <60 ml/min per 1,73 m² in due visite consecutive di solito a distanza di un anno. Gli eventi di malattia renale terminale, definiti come necessità di trapianto renale o di ricorso ad un trattamento dialitico permanente, sono stati censiti annualmente attraverso questionari e sono stati giudicati dalla commissione di valutazione della morbilità e mortalità dei due studi, i cui membri sono stati all'oscuro del gruppo di assegnazione.

Al basale del DCCT l'età media dei partecipanti è stata 27 anni e la durata media del diabete 6 anni. Nessun paziente stava assumendo farmaci antipertensivi, compresi i farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Centocinquantesette partecipanti (11%) hanno avuto una velocità di escrezione dell'albumina tra 30 a 200 mg/24 h. I livelli medi della HbA1c durante il DCCT sono stati $7,3 \pm 0,9\%$ nel gruppo terapia intensiva e $9,1 \pm 1,3\%$ in quello terapia convenzionale. Durante lo studio EDIC (dal 1994 ad aprile 2010) i livelli medi di HbA1c sono stati, rispettivamente, $7,9 \pm 1,1$ e $8,0 \pm 1,0$. A 16 anni (2008-2010) l'età media dei partecipanti è stata 50 anni e la durata media del diabete 28 anni. Il 56,2% dei partecipanti inizialmente randomizzati al gruppo terapia intensiva e il 59,3% di quelli randomizzati a terapia convenzionale stava assumendo farmaci antipertensivi e, rispettivamente, il 53,1% e il 57,0% stava assumendo farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone.

La mediana del *follow-up* dei due studi combinati è stata 22 anni (*range* interquartile 21-24). Durante questo periodo, 24 pazienti (1 e 23, rispettivamente durante il DCCT e lo studio EDIC) randomizzati nel DCCT alla terapia intensiva e 46 (3 e 43) di quelli randomizzati a terapia

convenzionale hanno avuto compromissione del GFR. La terapia intensiva del diabete ha pertanto diminuito il rischio di compromissione della GFR del 50% (IC 95%, 18-69; $p=0,006$). Una malattia renale terminale si è sviluppata, rispettivamente, in 8 e in 16 pazienti (riduzione del rischio associato alla terapia intensiva del diabete 51%; IC 95% -14-79). Durante il DCCT la media complessiva della GFR stimata è stata inferiore di 1,7 ml/min per 1,73 m² nel gruppo terapia intensiva rispetto a quello terapia convenzionale. L'analisi dei dati ricavati dai due studi ha permesso di calcolare che il decremento della GFR stimata è stato di 1,27 ml/min per 1,73 m² per anno (IC 95% 1,20-1,35) nel gruppo inizialmente randomizzato a terapia intensiva e di 1,56 ml/min per 1,73 m² per anno (IC 95% 1,47-1,63) in quello inizialmente randomizzato a terapia convenzionale ($p<0,001$). I benefici ottenuti con la terapia intensiva sul rischio di compromissione della GFR sono stati completamente attenuati dopo aggiustamento per i valori dei livelli della HbA1c o della velocità di escrezione dell'albumina.

Nei pazienti con diabete di tipo 1, una precoce terapia intensiva, rispetto a quella convenzionale, diminuisce significativamente il rischio a lungo-termine di compromissione della GFR.

Questi effetti, congruenti e aggiuntivi a quelli sulla retinopatia, sulla neuropatia e sulla morbilità cardiovascolare, danno ulteriore forza alle raccomandazioni attuali che indicano livelli *target* della HbA1c <7% per i pazienti con diabete di tipo 1. Sebbene non sia possibile determinare in modo conclusivo il meccanismo, nell'insieme i risultati suggeriscono che in questi pazienti l'iperglicemia contribuisce alla patogenesi sia dell'albuminuria sia della compromissione della GFR, e che i meccanismi attraverso i quali la terapia intensiva del diabete potrebbe prevenire la compromissione della GFR sono riflessi dalla diminuzione dell'albuminuria. A tale riguardo, i risultati supportano l'uso dell'albuminuria come marcatore surrogato della compromissione della GFR per i pazienti con diabete di tipo 1. Un limite dello studio è la mancata randomizzazione per l'uso di farmaci diversi dall'insulina. Tuttavia, l'aggiustamento per l'uso dei farmaci antipertensivi e dei farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone non ha fornito una spiegazione ai benefici della terapia intensiva del diabete sulla compromissione della GFR.

Parole chiave: terapia del diabete di tipo 1, velocità di filtrazione glomerulare, studio prospettico e osservazionale.

Riferimento bibliografico:

DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. NEJM 2011; 365: 2366-2376.

Dispositivi medici in evidenza

Un approccio focalizzato sugli utilizzatori per lo sviluppo di un nuovo dispositivo: lo studio di un caso nell'ottica della casa produttrice

A cura del Dott. Dario Botti

Un dispositivo medico per essere considerato "ben congenato" deve essere clinicamente efficace e sicuro oltre che rispondere alle esigenze e alle necessità dei *caregiver* che lo useranno o dei pazienti che saranno trattati con il medesimo.

Ciò richiede l'analisi di una serie di fattori che includono proprietà e caratteristiche dei diversi pazienti, sito di intervento e sistema di cui il dispositivo farà parte.

Durante lo scorso decennio è aumentata l'importanza del manuale d'uso (o foglietto illustrativo - obbligatorio in tutta l'Unione Europea per i dispositivi della classe IIA in poi) del dispositivo, con una ricerca volta soprattutto al soddisfacimento di facilità d'uso, maneggevolezza e sicurezza del paziente.

Una recente ricerca del *United Kingdom's National Patient Safety Agency* (l'Agenzia di Sicurezza del Paziente in Gran Bretagna) ha focalizzato l'interesse sulla sicurezza dei dispositivi e ha individuato come il *design* del dispositivo possa aver potenzialmente contribuito a molti incidenti a scapito della sicurezza del paziente, soprattutto quando i dispositivi non hanno funzionato o non si sono comportati come l'utilizzatore si sarebbe aspettato.

L'ergonomia ha svolto un importante contributo nel migliorare la sicurezza dei DM, soprattutto nelle pompe infusionali: sfortunatamente i benefici per l'utilizzatore non sono andati di pari passo con un miglioramento della pratica e una giusta informazione su come il *caregiver* dovrebbe operare con il dispositivo.

La letteratura si è concentrata soprattutto sugli ultimi passaggi dello sviluppo dei *device*, in primo luogo sulla valutazione dei prototipi; è stata condotta invece poca ricerca relativa alla comprensione e alla specificità d'uso nelle prime fasi di realizzazione di un dispositivo, forse a causa di una ideazione guidata più da una tecnologia o da una apparecchiatura già realizzate che da una reale necessità incontrata sul campo.

Gli autori di uno studio condotto da Garmer nel 2004 hanno riportato che la condivisione nella realizzazione di un nuovo dispositivo tra utilizzatori e ditta produttrice è "da considerarsi un'arma vincente... per sviluppare un metodo di reale coscienza circa l'importanza degli utilizzatori finali". Nonostante ciò è opportuno ricordare come lo studio abbia investigato dispositivi già in uso, con l'intento di produrre un'edizione del dispositivo migliore della precedente.

Lo studio consisteva di due parti, il primo scopo era specificare le caratteristiche di un *imaging device* per la visualizzazione della parete vasale. Si è quindi proceduto all'individuazione dei potenziali utilizzatori del dispositivo, seguita da una scelta a random di un membro del gruppo. Il secondo scopo era valutare la qualità e l'utilità dei dati nell'ottica di una piccola ditta di dispositivi, per studiare come i dati verranno poi utilizzati e sfruttati nello sviluppo di nuovi *device*.

Il team di esperti era composto da cinque ingegneri, un infermiere, un medico e un fisiologo clinico. Nella prima sessione l'esperto di ergonomia ha illustrato lo scopo del lavoro, che consisteva nell'identificare tutte le potenziali applicazioni cliniche e i reali utilizzatori del *device* proposto. Gli obiettivi del gruppo erano validare e meglio definire l'inquadramento del nuovo dispositivo, identificare il target clinico e gli utilizzatori, individuare qualsiasi ostacolo alla sicurezza e sommare tutti i pareri sulle caratteristiche future del *device*.

In seconda battuta sono stati intervistati i potenziali utilizzatori, raccogliendo in seguito i dati relativi alle difficoltà incontrate durante le procedure cliniche, agli incidenti o mancati incidenti occorsi, ad eventuali proposte e suggerimenti di migioria del dispositivo, alle preferenze sull'ergonomia e maneggevolezza dello stesso.

L'intervista con il team, che aveva lo stesso background di esperienze, opinioni e richieste e lavorava nello stesso dipartimento clinico, avvenuta prima della ricerca delle caratteristiche ideali, ha fatto capire che l'equipe ha un'idea molto precisa di come dev'essere il dispositivo e quali sono le necessità dell'operatore: questo si potrebbe e dovrebbe tradurre in un miglioramento nella pratica clinica con un indiscutibile beneficio per il paziente. I punti da focalizzare per la realizzazione del dispositivo sono stati lo stress per il paziente, la rapidità di utilizzo, dove questo dispositivo avrebbe più utilità, come la nefro-oncologia e oncoematologia. Inoltre sono stati esaminati gli aspetti più ostici come le dimensioni, il peso del *device* e il tempo intercorso tra una procedura e l'altra.

Il risultato più importante è stato scoprire che non c'è una così ampia necessità di un dispositivo per la visualizzazione della parete vasale in un ospedale medio: questa riflessione ha portato molti vantaggi all'azienda che, in questo modo, ha potuto verificare e indagare quali siano le reali necessità degli operatori di fronte ad un dispositivo di tal genere.

Sono state inoltre scoperte molte applicazioni cliniche aggiuntive sempre sottolineando l'importanza del riscontro positivo da parte di chi avrà modo di utilizzare ed interessarsi al nuovo *device*.

Lo scopo principale di questo studio era infatti definire e validare la reale necessità di un dispositivo per il *medical imaging*. I risultati hanno ampiamente suggerito che c'è necessità e interesse verso questo apparecchio, ma le sue caratteristiche hanno avuto un riscontro "tiepido" fra gli utilizzatori finali. Questo ha reso possibile una nuova interpretazione del

concetto finale del dispositivo da ampio volume – basso impatto a basso volume – ampio impatto, una caratteristica che lo renderebbe senz'altro più attrattivo al clinico.

Le limitazioni dello studio stanno nelle difficoltà di valutare come verrà utilizzato il dispositivo nella pratica clinica e come naturalmente si perfezionerà l'utilizzo del *device* (fenomeno del *task artifact cycle*) oltre che stabilire con criteri definiti le possibilità di miglioramento, che è un obiettivo del team di esperti.

Questo studio mette in luce l'importanza di condurre una ricerca ad ampio raggio fra gli utilizzatori finali durante i primi passi dello sviluppo di un dispositivo medico. Un approccio a tutto tondo di raccolta dei dati, seguito da un'analisi focalizzata e da un *report* fornisce uno strumento che i tecnici sviluppatori hanno trovato accessibile e facilmente consultabile, il tutto nell'ottica di una realizzazione che risponda alle necessità del clinico e, soprattutto, migliori la salute dei pazienti.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non aver percepito compensi da alcuna casa farmaceutica.

Parole chiave: dispositivi medici, sviluppo di un dispositivo medico, case study.

Riferimento bibliografico

Martin et al. A user-centred approach to requirements elicitation in medical device development: A case study from an industry perspective. *Appl Ergon* 2012; 43:184-90.

Valutazione dell'accuratezza di cinque dispositivi per la misurazione della glucemia, ottenuti dalla farmacia: uno studio multicentrico europeo con 456 soggetti

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Il controllo del glucosio ematico (BG) è fondamentale nella cura del diabete, soprattutto nel caso di terapia insulinica intensiva per evitare la comparsa di ipo o iperglicemia e le relative conseguenze a lungo termine. L'importanza di misure accurate di BG e l'aumento mondiale di casi di diabete hanno determinato lo sviluppo sia di dispositivi medici per il monitoraggio del BG (glucometri; BGMD), sia di numerosi test per paragonare dispositivi della stessa classe e valutarne la conformità ai requisiti di accuratezza dell'*International Organization for Standardization* (ISO).

Scopo del presente studio è stato confrontare la performance di cinque glucometri (Accu-Chek® Aviva [Roche Diagnostics, Mannheim, Germany], Contour® [Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Germany], FreeStyle Freedom Lite® [Abbott Diabetes Care Inc., Alameda, CA], FreeStyle Lite [Abbott Diabetes Care], and One-Touch® UltraEasy® [LifeScan Inc., Milpitas, CA]), presi direttamente dallo scaffale di una farmacia tedesca, usando i criteri definiti nelle linee guida ISO, ed impiegati dagli stessi pazienti, precedentemente addestrati sul BGM dai sanitari. Obiettivo primario è stato valutare la performance dei glucometri paragonando le differenze, in termini di media assoluta (MARD, cioè la disparità media di misura fra quella ottenuta col glucometro e quella ottenuta dalla strumentazione di riferimento) dei BGMD. Obiettivo secondario è stato la valutazione di conformità, in termini di accuratezza, alle ISO 15197 del 2003 ed alla nuova bozza in revisione non ancora approvata del 2010, in condizioni di normale routine ed usando l'analisi di griglia degli errori di Clarke e di Parkes.

Questo studio clinico prospettico, multicentrico, randomizzato, in aperto è stato condotto dall'IKFE-CRO (Mainz, Germania), un'organizzazione di ricerca indipendente in due siti di ricerca in Germania (Zentrum für Diabetes und Gefäßerkrankungen, Münster, e Diabetes Zentrum Neuwied, Neuwied) e in uno in Olanda (Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen). I valori di BG ottenuti dai cinque glucometri (1) FreeStyle Lite, (2) FreeStyle Freedom Lite, (3) OneTouch UltraEasy, (4) Accu-Chek Aviva, and (5) Contour, sono stati confrontati a quelli ottenuti dall'analizzatore di glucosio YSI 2300 Stat Plus (biosensore

enzimatico a glucosio ossidasi, Yellow Springs, OH), come metodica di riferimento, riconosciuta dalle agenzie regolatorie e presente in tutti i siti dello studio. I criteri di inclusione dei pazienti con diabete mellito di tipo 1 o 2 sono stati: età compresa fra 18 e 75 anni; livelli stabili di BG; terapia insulinica intensiva; esperienza nell'automisurazione di BG con misure multiple giornaliere. I criteri di esclusione sono stati: livelli variabili di BG; assenza di capacità giuridica; gravidanza; donazione di sangue negli ultimi 30 giorni; mancanza di aderenza alla terapia, diagnosi di progressione della patologia o di patologia grave. I pazienti arruolati sono stati randomizzati per l'uso di 3 diversi BGMD in uno schema di randomizzazione e con un ordine predefinito che ha permesso di avere una numerosità di dati paragonabile per i 5 diversi BGDM in tutti i siti di ricerca. I pazienti a digiuno sono stati sottoposti alla seguente procedura: lavaggio delle mani, puntura sul polpastrello e misura di BG in duplicato con due strisce. Tutti i BGDM e le strisce (quattro lotti per ogni BGDM) sono state acquistate in una farmacia aperta al pubblico. Prima e dopo l'automisurazione del BG ai soggetti è stato prelevato da personale sanitario un campione di sangue dal polpastrello per la misura con il metodo di riferimento YSI 2300 Stat Plus. I pazienti hanno ripetuto poi la stessa procedura per il secondo e terzo BGDM. Sono stati arruolati 501 pazienti diabetici e di questi sono stati esclusi 48 individui alla fine dello studio per: 1) deviazioni delle misure rilevate in duplicato con YSI 2300 >4% in caso di glucosio ≥ 100 mg/dL oppure di 4 mg/dL in caso di glucosio <100 mg/dL; 2) ritardo > 1 ora nella misura con YSI rispetto a quello con BGDM; 3) valori di ematocrito fuori dalle specifiche richieste per l'uso del BGDM; 4) risultati al di fuori della scala del BGDM; 5) incapacità di rientrare nei criteri di inclusione/esclusione.

I valori di MARD sono risultati variare da 4,9% per FreeStyle Lite a 9,7% per OneTouch UltraEasy. I requisiti richiesti da ISO 15197 del 2003 sono stati pienamente soddisfatti per FreeStyle Lite (98,8%), FreeStyle Freedom Lite (97,5%) e Accu-Chek Aviva (97,0%) ma non per Contour (92,4%) e per OneTouch UltraEasy (91,1%). Il numero di valori nella Zona A dell'analisi di griglia degli errori di Clarke è stato il più elevato per FreeStyle Lite (98,8%) ed il più basso per OneTouch UltraEasy (90,4%). Sono state riscontrate quattro reazioni avverse durante lo studio dovute a stati di ipoglicemia non dipendenti però dall'uso di BGDM.

Principale limite di questo studio è stato il fatto che Accu-Chek Aviva misura il BG con un biosensore enzimatico a esochinasi, determinando un errore negativo del 3-8% rispetto ai valori rilevati con la strumentazione di riferimento YSI 2300, che usa un biosensore enzimatico a glucosio ossidasi.

In conclusione, con l'uso di diversi parametri che permettono di valutare l'affidabilità di BGDM, è stato possibile determinare che FreeStyle Freedom Lite, in particolare FreeStyle Lite, sono i glucometri, presenti commercialmente in farmacia, più accurati ed affidabili per un diabetico in condizioni di normale routine.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Abbott Diabetes Care; inoltre, alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da Abbott Medisense.

Parole chiave: diabete, glicemia, glucometri.

Riferimento bibliografico

Tack C et al. Accuracy Evaluation of Five Blood Glucose Monitoring Systems Obtained from the Pharmacy: A European Multicenter Study with 453 Subjects. *Diabetes Technol Ther.* 2012;16 Dec. DOI: 10.1089/dia.2011.0170.

Lesioni da punture d'ago e pazienti affetti da infezione in un grande centro medico universitario dal 2003 al 2010

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La determinazione del numero e tipo di infortuni professionali a rischio biologico in seguito a lesioni da punture d'ago o esposizione a liquidi infetti è fondamentale per la stesura di adeguate misure di prevenzione in ambito sanitario. Il Centro Medico Universitario di

Amsterdam, essendo coinvolto nella formazione di più di 2000 studenti all'anno in diverse discipline, quali ad esempio medico chirurgico ed infermieristica, ha predisposto in collaborazione con l'*Occupational Health and Safety Department*, un protocollo, costituito da due fasi procedurali, che consistono nell'analisi degli eventi di rischio biologico e nella successiva stesura di misure di prevenzione.

Scopo di questo studio è stato, quindi, valutare il numero ed il tipo di infortuni professionali a rischio biologico in seguito a lesioni da punture d'ago o esposizione a liquidi infetti al Centro Medico Universitario di Amsterdam nel periodo dal 2003 al 2010 al fine di implementare le linee guida con adeguate misure di prevenzione.

Questo studio osservazionale retrospettivo è stato condotto nel periodo dal 2003 al 2010, al Centro Medico Universitario di Amsterdam dove dal 2003 è stato messo a punto, dal *Occupational Health and Safety Department*, un protocollo di registrazione degli eventi di infortunistica professionale a rischio biologico in seguito ad esposizione a sangue o liquidi di pazienti. Tramite l'impiego di un questionario standardizzato sono stati registrati tutti gli incidenti professionali con i possibili fattori di rischio in un database, accessibile solo ed esclusivamente al personale medico sanitario, responsabile della sicurezza sul lavoro e/o della medicina del lavoro. Le informazioni raccolte riguardano: la professione del personale sanitario; la causa dell'infortunio (ad esempio pulizia della strumentazione chirurgica, chiusura della siringa con cappuccio etc.); il tipo di esposizione (punture d'ago, lesioni da taglio, schizzi di sangue o liquido organico su occhi, bocca o altre mucose, ferite da morso); lo stato infettivo del paziente (in particolare per virus da immunodeficienza (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV)). Nel caso di elevato rischio biologico del personale sanitario infortunato è stato contattato il paziente infetto per determinarne lo stato infettivo. In caso di rifiuto da parte del paziente o mancanza di identificazione del paziente (ad esempio nel caso di lesioni da oggetti pungenti o taglienti nascosti nei rifiuti) lo stato di infezione è stato considerato come sconosciuto. In alcuni casi è stato valutato lo stato infettivo come irrilevante quando il personale sanitario è risultato vaccinato per l'agente infettivo (ad esempio HBV).

Dal 2003 al 2010 sono stati registrati 1601 eventi di esposizione professionale, con una media di 0,55 esposizioni al giorno. La principale causa di infortunio è stato la puntura d'ago nel 66% dei casi, seguita poi da ferite da taglio (17%) e schizzi di liquido organico (12%). La maggior parte degli incidenti ha colpito il personale infermieristico (27%) e gli studenti di medicina (18%). Le cause di infortunio sono state principalmente la pulizia dopo intervento (23%), seguita poi dalle procedure di chirurgia e suturazione di ferite (20%). Lo stato infettivo dei pazienti nel 34% dei casi è risultato essere negativo per HIV, HBV e HVC. La presenza di questi agenti virali è stata riscontrata in 126 pazienti (8%; in particolare 60 casi di HIV, 33 di HBV e 53 di HCV), tra i quali 19 individui con doppia o tripla infezione. Nel 39% dei casi lo stato di infezione del paziente è risultato sconosciuto o non rilevante, mentre nel 19% degli infortuni lo stato di infezione è stato dichiarato rilevante ma non è stato possibile determinarlo. La presenza di vaccinazione per l'HBV è stata determinata nell'86% del personale sanitario mentre per il restante 14% dei soggetti è stata evidenziata l'assenza di vaccinazione (4%) o di determinazione dello stato immunitario (10%). Nel periodo considerato è stato registrato un solo caso di trasmissione di HCV in seguito ad infortunio.

In conclusione, il numero ed il tipo di infortuni professionali a rischio biologico, in seguito a lesioni da punture d'ago o esposizione a liquidi organici infetti, evidenziano l'importanza di informare e formare gli operatori sanitari sulle precauzioni universali e su come maneggiare in maniera sicura aghi ed oggetti taglienti, laddove sia possibile, sostituendo dispositivi medici sanitari convenzionali con dispositivi a sicurezza. Inoltre tale studio sottolinea l'importanza della presenza di linee guida dove vengano anche riportati i percorsi di profilassi postesposizione professionale qualora si verifichi un infortunio professionale a rischio biologico.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: punture d'ago, lesioni da taglio, personale sanitario.

Riferimento bibliografico

Frijstein G et al. Needlestick injuries and infectious patients in a major academic medical centre from 2003 to 2010. *Neth J Med.* 2011;69:465-8.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
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 Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

Contatti: webmaster@sifweb.org

**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 associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, 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; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet 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 (webmaster@sifweb.org), 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, 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@sagr.it con oggetto: CANCELLA.
