



Newsletter numero 96 del 01.03.2012

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

- Il trattamento a breve termine con exenatide comporta una significativa perdita di peso in un sottogruppo di donne obese non diabetiche.
- Revisione sistematica sulla sicurezza dei trial farmacologici in ambito pediatrico pubblicati nel 2007
- Cefpodoxima vs ciprofloxacina per brevi cicli di trattamento nelle cistiti acute non complicate
- Efficacia e sicurezza di everolimus in pazienti anziani affetti da carcinoma renale metastatico: analisi degli outcome nei pazienti anziani dello studio RECORD-1
- Impiego degli analgesici oppioidi nel trattamento del dolore oncologico: le raccomandazioni *evidence-based* della *European Association for Palliative Care* (EAPC)
- Antibiotico profilassi intraoperatoria o prolungata dopo intervento chirurgico per carcinoma gastrico.
- Gli omega-3 per i disturbi bipolari: una meta-analisi sul loro utilizzo nella mania e nella depressione bipolare
- Rischio di mortalità correlato ai diversi antipsicotici in pazienti affetti da demenza

- Dispositivi medici in evidenza -

- Valutazione di più di 1000 dispositivi di conduzione ossea per apparecchi acustici: reazioni cutanee e durata dell'impianto
- Un nuovo approccio per la sostituzione dei cardioversori-defibrillatori impiantabili: è tempo di cambiamenti
- Uso del test HEMOCLOT inibitore diretto di trombina per determinare le concentrazioni plasmatiche di dabigatran

Il trattamento a breve termine con exenatide comporta una significativa perdita di peso in un sottogruppo di donne obese non diabetiche

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Dopo il ritiro dal mercato della sibutramina, per la terapia dell'obesità sono rimasti a disposizione limitati agenti farmacologici; solo 2 farmaci, fentermina (*non in commercio in Italia*) e orlistat, sono approvati dalla FDA con tale indicazione. Diversi studi hanno dimostrato che un intervento dietetico ben controllato può determinare una riduzione soddisfacente del peso corporeo, tuttavia, il recupero del peso risulta frequente. Il fallimento dell'intervento sullo stile di vita e la natura invasiva della chirurgia bariatrica, associati alla limitata disponibilità di farmaci, hanno portato allo sviluppo di studi disegnati per investigare la perdita di peso dovuta a farmaci approvati per altre indicazioni terapeutiche come l'exenatide, inibitore del GLP-1 (*Glucagone-like peptide-1*) utilizzato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2. Oltre agli effetti fisiologici dell'exenatide sulla secrezione insulinica, è stata osservata, quale effetto benefico addizionale, una perdita di peso che può variare dai 2 ai 6 Kg. Inoltre, studi preliminari hanno mostrato un decremento dell'appetito ed un aumento della sazietà. Tuttavia, i dati sulla perdita di peso in soggetti non diabetici trattati con exenatide sono veramente limitati.

Obiettivo del presente studio è stato quello di studiare gli effetti del trattamento con exenatide, agonista del recettore GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), sulla perdita di peso e sui parametri metabolici in donne obese non diabetiche.

Lo studio è un trial randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato, incrociato della durata di 35 settimane, con 2 periodi di trattamento di 16 settimane separati da 3 settimane di *wash-out*. Tra il 2007 e il 2010 sono state arruolate 41 donne di età compresa tra 18 e 70 anni con un BMI tra 28 e 40 Kg/m². Non sono stati effettuati interventi sullo stile di vita (dieta o attività fisica). I criteri di esclusione sono stati: diabete mellito di tipo 1 o 2, ipertensione non controllata o dislipidemia, trattamento con farmaci per l'obesità nell'ultimo anno, anamnesi positiva per chirurgia bariatrica e trattamento precedente con exenatide. Alla visita di *screening* le pazienti presentavano un peso stabile da 6 mesi. Al momento dell'arruolamento, il 24% dei soggetti presentava una condizione di prediabete. Le pazienti in studio hanno praticato una iniezione di exenatide 5 µg o di placebo due volte al giorno, prima di colazione e di cena; dopo 2 settimane la dose è stata aumentata a 10 µg di exenatide o placebo, sempre 2 volte al giorno. Le visite dello studio sono state effettuate ogni 2 settimane. L'*end-point* primario era rappresentato dai cambiamenti del peso (Kg) e del BMI (Kg/m²) che sono stati misurati a tutte le visite dello studio. L'*end-point* secondario era rappresentato dai cambiamenti della circonferenza vita misurata utilizzando un metro non elastico. La composizione corporea è stata misurata tramite un'analisi bioimpedenziometrica (BIA) effettuata dopo digiuno notturno; sono state misurate la pressione arteriosa (PA) e la frequenza cardiaca (Fc) e sono stati valutati l'assetto lipidico, il dosaggio della leptina e dell'adiponectina dopo una notte di digiuno, alle settimane 0, 10 e 16 durante entrambi i periodi di trattamento. Lo stato glicemico è stato misurato all'inizio e alla fine di ciascun periodo di trattamento tramite OGTT standard (*Oral Glucose Tolerance Test*) con 75 g di glucosio. L'insulina è stata misurata tramite chemiluminescenza, l'adiponectina tramite saggio ELISA e la leptina con dosaggio radioimmunologico. Il dispendio energetico a riposo (REE, *resting energy expenditure*) è stato misurato dopo digiuno notturno utilizzando la calorimetria indiretta. Le valutazioni di fame, sazietà e nausea sono state effettuate con una scala analogica visiva (VAS) ogni 2 settimane. Sulle caratteristiche di base della popolazione in studio non sono state riscontrate differenze significative tra i soggetti randomizzati ad exenatide o placebo: l'età media è stata di 48±11 anni ed il BMI di 33,1±4,1 Kg/m². La popolazione in studio aveva nel complesso dei fattori di rischio cardiovascolari ben controllati (l'85% aveva una PA<140 mmHg, l'80% aveva un colesterolo totale>220 mg/dL, il 93% aveva LDL<160 mg/dL e l'85% aveva trigliceridi<150 mg/dL). Il trattamento con exenatide per 16 settimane è stato associato ad un significativo decremento del peso corporeo. I soggetti hanno perso 2,49±0,066 Kg durante il trattamento con exenatide rispetto a un incremento di 0,43 Kg±0,63 Kg durante il trattamento con placebo (p<0,01). Questi risultati corrispondono a un

decremento di peso del 2,7% ed a un incremento dello 0,2% durante il trattamento con exenatide e placebo, rispettivamente. Il trattamento con exenatide è stato associato a un piccolo, ma statisticamente significativo, decremento nel BMI ed a un decremento della circonferenza vita di 1,68 cm. Non sono state riscontrate differenze nella composizione corporea misurata tramite BIA. Un'analisi retrospettiva ha rivelato che la perdita di peso ottenuta con il trattamento con exenatide è stata variabile e sono stati identificati 3 livelli di risposta: il 30% (n=11) ed il 39% (n=14) dei soggetti hanno avuto, rispettivamente, una risposta elevata con una perdita di peso >5% (range 5-12%) ed una risposta moderata con una perdita di peso <5% (range 0,4-4,8%), mentre il 31% (n=12), definiti come non-responder, non ha avuto alcuna perdita di peso o ha avuto un aumento (range 0,19-5,8%). Tra i soggetti con risposta elevata, dei 7 randomizzati ad exenatide, 5 avevano recuperato il peso quando erano passati al trattamento con placebo (recupero tra 2,62-8,17%), 1 ha continuato a perdere peso con il placebo e 1 non è stato incluso nell'analisi dei dati perché ha effettuato un periodo placebo <10 settimane. Il trattamento con exenatide non è stato associato a cambiamenti significativi nei parametri metabolici inclusi pressione arteriosa, assetto lipidico, livelli di insulina ed adiponectina e indice HOMA (homeostasis model assessment). La valutazione della glicemia dopo 2 ore ha mostrato un *trend* in discesa durante il trattamento con exenatide rispetto al placebo, anche se era presente un'ampia variabilità. Non sono stati osservati cambiamenti significativi nei livelli di leptina, tuttavia, tra i soggetti con elevata risposta è stata osservata una diminuzione significativa dei livelli di leptina (da 39±4,8 ng/mL a 28,8±3,7 ng/mL), non osservata nei non-responder. I soggetti con elevata risposta, i quali hanno perso una media dell'8% del proprio peso corporeo, hanno mostrato un incremento in REE di 0,6 Kcal/Kg, mentre i non-responder hanno avuto un decremento in REE di -0,3% Kcal/Kg. Inoltre, c'è stata una riduzione della latenza dell'insorgenza del sonno durante il trattamento con exenatide rispetto al placebo (29,9±17,6 min vs. 48,3±42,9 min, p<0,06). Non sono stati osservati episodi ipoglicemici durante il digiuno e l'OGTT. Il più comune evento avverso è stato la nausea. I soggetti che hanno presentato 1 o più episodi di nausea sono stati il 56% e il 21%, trattati con exenatide o placebo, rispettivamente. I punteggi della VAS per la nausea sono stati più alti nei trattati con exenatide rispetto al placebo per le prime 4 settimane per poi ridursi per il resto del trattamento. I punteggi della sazietà e della fame non sono stati statisticamente differenti tra i 2 gruppi. Altri eventi avversi registrati nel gruppo exenatide sono stati: irritazione nel sito di iniezione (n=1), costipazione (n=2), gonfiore (n=1), spiacevole senso di sazietà (n=1), fatica (n=1), diarrea (n=1), pirosi (n=1), eruttazione (n=1), irregolarità mestruali (n=1) ed infezione respiratoria (n=3). Questo studio descrive la variabilità della perdita di peso ottenuta con inibitori del GLP-1 e dimostra che in un sottogruppo di donne che ha dimostrato una buona risposta al trattamento con exenatide, anche una risposta in termini di perdita di peso potrebbe esser identificata precocemente; tuttavia, lo studio include una piccola coorte di donne obese e questo limita la generalizzazione dei risultati. La tendenza della letteratura sull'obesità è quella di riportare dati globali sulla perdita di peso associata a particolari interventi dietetici o farmacologici e ciò può portare ad oscurare eventuali risposte individuali al trattamento. Studi futuri avranno come obiettivo quello di esaminare la durata e l'entità della perdita di peso nei soggetti con una buona risposta al trattamento con exenatide e di identificare delle caratteristiche che consentano un approccio farmacologico personalizzato per il trattamento dell'obesità.

Il trattamento a breve termine con exenatide è associato a modesta perdita di peso ed a riduzione della circonferenza vita in una coorte di donne obese non diabetiche. Un sottogruppo di soggetti ha dimostrato una consistente perdita di peso che può essere identificata precocemente durante il trattamento con exenatide.

Parole chiave: exenatide, obesità, studio randomizzato placebo-controllato.

Conflitti di interesse: lo studio è stato supportato finanziariamente da Beth Israel Deaconess Medical Center General Clinical Research Center, da Harvard Clinical, da translational Science Center e da Eli Lilly and Company e Amylin Pharmaceuticals.

Riferimenti bibliografici: Dushay Jet al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):4-11.

Revisione sistematica sulla sicurezza dei trial farmacologici in ambito pediatrico pubblicati nel 2007

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del dott. Marco Tuccori

La necessità di sostenere l'uso pediatrico dei farmaci con evidenze scientifiche solide ha fatto aumentare negli ultimi anni il numero di studi clinici condotti nei bambini. La sicurezza dei trattamenti è di particolare importanza: i dati disponibili mostrano che questi bambini possono sviluppare reazioni avverse da moderate a gravi negli studi clinici, e che sono pochissimi i trial che affidano la supervisione ad un *drug safety board*.

Gli autori di questo studio hanno condotto una revisione sistematica per valutare la tossicità farmacologica dei medicinali per uso pediatrico, nei RCT pubblicati nel 2007.

Tramite la *Medline*, *Embase* e il registro centrale della *Cochrane Collaboration*, sono stati identificati in maniera sistematica gli RCT pubblicati nel 2007, utilizzando le strategie di ricerca validate dalla *Cochrane Collaboration* e *Hedges Team*. La ricerca è stata limitata agli studi clinici farmacologici che coinvolgevano i pazienti pediatrici. Ciascun RCT è stato letto attentamente per valutare se il monitoraggio della sicurezza era menzionato tra i metodi dello studio. E' stato annotato qualsiasi accenno alle parole *safety*, *effect/event/experience/reaction*, *side-/un wanted-effect*, *toxicity* o qualsiasi indicazione di monitoraggio di eventi avversi. Qualsiasi evento avverso (AE) è stato rilevato da un'attenta lettura dei risultati degli studi o da informazioni supplementari. La definizione e la classificazione di AE usate in questo studio sono state ricavate dalle linee guida prodotte dall'EMA e dall'*International Conference for Harmonisation* (ICH). Un AE è stato definito come una qualsiasi evenienza medica sfavorevole in un paziente o in un partecipante ad indagini cliniche a cui viene somministrato un trattamento medico e che non deve necessariamente avere una relazione causale con questo trattamento. L'AE è stato classificato grave, rilevante o lieve secondo le seguenti definizioni: a) AE grave (SAE): qualsiasi evenienza medica sfavorevole che si verifica in corso di trattamento a qualsiasi dose e che porta a decesso, pericolo di vita, che richiede ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, che porta a invalidità/incapacità persistente o significativa, oppure costituisce un'anomalia congenita/difetto alla nascita; b) AE rilevante: anomalie ematologiche e di laboratorio e qualsiasi AE che porta ad un intervento, compresa la sospensione del trattamento, la riduzione di dose o una terapia concomitante aggiuntiva; c) AE lieve: qualsiasi insorgenza di AE che non necessita di un intervento.

Gli autori hanno identificato tutti gli studi che hanno riportato un qualsiasi evento di mortalità, tutti gli studi che sono stati interrotti e le ragioni dell'interruzione. L'evento avverso più grave è stato identificato per ciascuno studio e utilizzato come parametro di stratificazione degli studi. Tutti gli studi che hanno riportato eventi avversi gravi sono stati ulteriormente revisionati da due farmacologi clinici pediatrici (IC e HMS) indipendentemente per giudicare se qualcuno di essi poteva essere classificato come possibile reazione avversa (ADR). Un ADR viene definita come AE correlato alla dose o al tempo di esposizione ad un farmaco somministrato al paziente. Ciascun RCT incluso in questo studio è stato valutato in base all'identificazione o meno di una possibile ADR, e classificato in considerazione della ADR più grave osservata. La classificazione di ADR utilizzata è la seguente: 1) Grave: fatale o potenzialmente pericolosa per la vita o che causa invalidità permanente; 2) Moderata: richiede un trattamento o prolungamento della degenza ospedaliera; 3) Lieve: non richiede trattamento e non ha effetti sulla durata della degenza ospedaliera. Negli RCT nelle quali erano rilevate ADR, sono state analizzate le seguenti caratteristiche: a) Classificazione *Anatomical-Therapeutic-Chemical* (ATC) come definita dalla *World Health Organisation* (WHO); b) Gruppo di età della popolazione in studio; c) Dimensione del campione dello studio. Tutti gli RCT sono stati controllati per determinare se un *data safety monitoring board* (DSMB) o un *independent safety evaluator* erano coinvolti nella supervisione dello studio. Inoltre, è stato verificato se era stata condotta un'analisi ad interim dei dati o se era stato prestabilito criterio di interruzione per gli studi.

Sono stati analizzati 582 RCT pediatrici (540 su infanti e bambini e 42 su neonati). La maggior parte degli studi (463, 80%) ha riportato un AE. Più di un terzo degli studi (210, 36%) ha riportato un SAE. La mortalità è stata riportata in 87 RCT (15%), di cui 22 includevano farmaci

citotossici e 6 studi farmaci cardiovascolari. Le ADR sono state rilevate in più della metà degli RCT (305); 66 (11%) erano gravi, e 79 (14%) erano moderate. Le ADR gravi comprendevano il coinvolgimento di numerosi apparati ed erano associate più frequentemente a farmaci citotossici, antiparassitari, anticonvulsivanti e psicotropi. Solo in 69 (12%) degli RCT, era previsto un DSMB o un valutatore indipendente della sicurezza. Solo 4 studi accennano a criteri di interruzione della sperimentazione o affermano di aver effettuato analisi ad interim. DSMB sono intervenuti per interrompere 4 studi per cause di tossicità e in un caso hanno richiesto la modifica del protocollo.

Due RCT hanno segnalato i tassi di mortalità significativamente più alti nel gruppo di trattamento. Uno di questi ha coinvolto la chemioterapia per i tumori delle cellule germinali ed è stato interrotto dal DSMB. L'altro era uno studio che confrontava l'effetto dell'infusione di solfato di magnesio vs placebo in 499 pazienti ≥ 14 anni, ricoverati per lesione cerebrale traumatica.

Questa revisione ha dimostrato che sono state registrate ADR in più della metà degli RCT (52%; il 25% degli studi ha osservato almeno una reazione da moderata a grave) che hanno coinvolto pazienti pediatriche, pubblicati nel 2007. I farmaci antineoplastici costituiscono l'oggetto di un terzo (19/66) degli RCT nei quali sono state osservate ADR gravi.

Un problema che emerge da questo studio è il numero ridotto di RCT nei quali è previsto un DSMB, il quale gioca un ruolo cruciale per la sicurezza dei bambini partecipanti, soprattutto nella situazione attuale nella quale si stanno compiendo sforzi per valutare formalmente i farmaci in un contesto pediatrico con lo scopo di assicurare a questa popolazione trattamenti sicuri ed efficaci.

Parole chiave: RCT, ADR, DSMB, review sistematica

Riferimenti bibliografici

Nor Aripin KNB et al. *Systematic review of safety in paediatric drug trials published in 2007*. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68:189-94

Cefpodoxima vs ciprofloxacina per brevi cicli di trattamento nelle cistiti acute non complicate

A cura delle Dott.sse Francesca Bedussi e Serena Bodei

Nel corso dell'ultimo decennio, tra gli uropatogeni responsabili di cistiti acute non complicate (AUC), la resistenza agli antimicrobici è aumentata. I fluorochinoloni hanno un'elevata percentuale di efficacia e sensibilità tra i patogeni che causano infezioni non complicate del tratto urinario (*Urinary Tract Infections*, UTI) e scarse reazioni avverse se utilizzati, come raccomandato, in regimi terapeutici di 3 giorni. Negli ultimi tempi, è stato osservato un aumento dei casi di *Escherichia coli* resistenti ai fluorochinoloni, anche tra giovani donne affette da AUC. A fronte di tale fenomeno, le linee guida diffuse dalla Società Americana di Malattie Infettive raccomandano di limitarne l'impiego, per evitare il propagarsi delle resistenze, sottolineando quali possano essere i cattivi effetti ecologici causati da un inappropriato uso dell'antibiototerapia. Se molti studi hanno dimostrato l'inferiorità dei β -lattamici, rispetto ai fluorochinoloni o all'associazione trimetoprim-sulfametossazolo, nel trattamento delle AUC, pochi sono i dati relativi alla cefpodoxima, cefalosporina di terza generazione con attività antimicrobica ad ampio spettro. Tale farmaco potrebbe rappresentare una valida alternativa, se venisse dimostrata un'efficacia simile ai fluorochinoloni, riducendo la selezione di organismi farmaco-resistenti. Per valutare questi aspetti, è stato condotto uno studio di non-inferiorità per il trattamento di AUC, che paragonava un trattamento di 3 giorni con cefpodoxima vs ciprofloxacina. Sono state valutate efficacia, tollerabilità ed effetti sull'efficacia delle resistenze. È stato considerato accettabile un margine di non-inferiorità del 10%. Si è scelto di valutare gli effetti di entrambi i farmaci sulla colonizzazione vaginale da parte di *E.Coli*, in quanto la minore abilità da parte dei β -lattamici ad eradicare il patogeno in

tale sede è stata chiamata in causa per spiegarne l'inferiore attività clinica nel trattamento delle UTI.

L'obiettivo dello studio è valutare la non inferiorità del trattamento con cefpodoxima rispetto a quello con ciprofloxacina nelle AUC.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, è stato condotto negli Stati Uniti dal 2005 al 2009. I pazienti provenivano dal *Hall Health Primary Care Center* di Seattle, Washington, e dalla *Clinical Research Unit* di Miami, Florida. Sono state reclutate 300 donne tra i 18 e i 55 anni, in buone condizioni generali, che presentavano AUC (con disuria, frequenza e/o urgenza minzionali) e piuria (conta globuli bianchi ≥ 8 cellule/mm³) e che avevano ricevuto trattamento antimicrobico. I criteri di esclusione comprendevano: diabete mellito, anomalie anatomiche note delle vie urinarie, allergia nota ai farmaci in esame, terapia antibiotica orale o parenterale (incluse le profilassi) nelle 2 settimane precedenti, gravidanza, allattamento, impiego non abituale di contraccettivi. Un'urinocoltura veniva considerata positiva se si isolavano $\geq 10^2$ CFU/ml di un uropatogeno.

Durante la prima visita è stata raccolta l'anamnesi e sono stati effettuati esame obiettivo, raccolta di un campione di urine (getto intermedio) per valutare batteriuria e piuria, tampone vaginale per valutare la colonizzazione batterica. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere 250 mg di ciprofloxacina 2 volte al giorno per 3 giorni (n=150) o 100 mg di cefpodoxima 2 volte al giorno per 3 giorni (n=150). Per le pazienti sono state previste visite di follow-up al 5°-9° giorno ed al 28°-30° giorno dopo completamento della terapia, ed è stato chiesto loro di tornare se i sintomi non si fossero risolti o se avessero manifestato ricorrenti episodi di cistite acuta (*Acute Cystitis*, AC). Ad ogni visita di controllo è stato sottoposto alle pazienti un questionario riguardante i sintomi delle UTI e sono stati raccolti campioni di urina e tamponi vaginali. Se la paziente si presentava sintomatica, veniva instaurata una terapia antibiotica qualora venissero soddisfatti i criteri diagnostici della AC: se i patogeni isolati all'arruolamento erano sensibili, il trattamento di scelta era rappresentato da trimetoprim-sulfametossazolo, se non lo erano, da nitrofurantoina. La *compliance* al trattamento veniva valutata chiedendo alla paziente quante pillole avesse assunto nel corso della terapia.

L'endpoint primario era rappresentato dalla guarigione clinica alla visita di follow-up del 30° giorno. Le donne che non richiedevano ulteriori trattamenti antimicrobici per AC erano definite guarite, mentre quelle che li richiedevano erano definite non responsive al trattamento. Tale endpoint è stato stratificato in base al riscontro anamnestico di precedenti UTI. L'endpoint secondario era rappresentato dalla guarigione clinica e microbiologica alla prima visita di follow-up e dalla colonizzazione vaginale da parte di *E.Coli* ad ogni visita di follow-up. La guarigione microbiologica era definita (in donne che non necessitavano di un secondo trattamento) da un'urinocoltura con $< 10^5$ CFU/ml di tutti gli uropatogeni e da una diminuzione di almeno 10 volte delle CFU/ml degli uropatogeni isolati al momento dell'arruolamento. In donne sottoposte ad un secondo trattamento antimicrobico, la guarigione microbiologica era definita da $< 10^2$ CFU/ml di uropatogeni al momento del secondo trattamento. Gli uropatogeni considerati sono stati Gram- enterici, *S.saprophyticus*, enterococchi e streptococchi di gruppo B, questi ultimi due sono considerati responsabili di infezione solo se sono isolati da soli o in quantità $\geq 10^5$ CFU/ml.

Al momento dell'arruolamento, 33 donne avevano colture negative (17 nel gruppo ciprofloxacina e 16 nel gruppo cefpodoxima). Quindici e 17, rispettivamente, non si sono presentate alla visita di follow-up a 30 giorni. I due gruppi in studio si sono dimostrati simili, ma un numero maggiore di donne nel gruppo cefpodoxima presentava un'anamnesi positiva per precedenti UTI/pielonefriti, mentre un numero inferiore aveva $< 10^5$ CFU/ml di uropatogeni all'arruolamento. La maggioranza delle UTI erano causate da *E.Coli* da solo (75%) o in combinazione con altri uropatogeni (2%). Le rimanenti UTI erano causate da *S.saprophyticus* (3%) o da enterococchi (*Klebsiella*, *P.mirabilis*)/streptococchi di gruppo B (1-3% ognuno). Complessivamente, il 4% (4% *E.Coli*; 8% non-*E.Coli*) degli uropatogeni non era sensibile a ciprofloxacina e l'8% (4% *E.Coli*; 36% non-*E.Coli*) a cefpodoxima. Il numero di ceppi di *E.Coli* erano 119 (79%) per il gruppo ciprofloxacina e 114 (76%) per quello cefpodoxima (p=0,49). Il numero di uropatogeni sensibili alla ciprofloxacina era 131 (96%) vs 129 (96%) nei pazienti randomizzati a ricevere ciprofloxacina e cefpodoxima, rispettivamente (p=0,98). Il numero di

uropatogeni sensibili alla cefpodoxima era 125 (92%) per ciprofloxacina vs 122 (91%) della cefpodoxima ($p=0,80$).

La percentuale di guarigioni cliniche a 30 giorni, calcolata considerando le pazienti perse al follow-up come guarite, era pari al 93% (139/150) nel gruppo ciprofloxacina vs l'82% (123/150) delle pazienti trattate con cefpodoxima (differenza 11%; 95% CI, 3%-18%); se le pazienti perse al follow-up venivano, invece, considerati come resistenti al trattamento antibiotico i dati venivano così modificati: 83% (124/150) vs 71% (106/150); differenza 12%; 95% CI, 3%-21% (analisi *intent-to-treat*). L'analisi *per-protocol* mostra una percentuale di guarigione pari al 92% (124/135) vs 80% (106/133); differenza 12%; 95% CI, 4%-20%. Tra le donne che non avevano avuto UTI nell'anno precedente l'arruolamento, la percentuale di guarigioni cliniche a 30 giorni era pari al 96% (113/118) per la ciprofloxacina vs l'83% (83/100) per cefpodoxima (differenza 13%; 95% CI, 5%-21%). Questa differenza non era osservabile tra le pazienti che avevano manifestato una o più UTI nell'anno precedente lo studio (ciprofloxacina 84% [26/31]; cefpodoxima 80% [40/50]). Tra le pazienti infettate da ceppi sensibili all'antibiotico studiato, la percentuale globale di guarigione clinica era del 94% (117/125) per ciprofloxacina e dell'82% (97/119) per cefpodoxima (differenza 12%; 95% CI, 4%-20%). Tra le pazienti infettate da ceppi non sensibili al trattamento antibiotico, la percentuale di guarigione clinica era del 50% (3/6) per ciprofloxacina e del 67% (8/12) per cefpodoxima. Dopo l'arruolamento, 2 pazienti, una per gruppo, presentavano pielonefriti al giorno 2 (ciprofloxacina) ed al giorno 28 (cefepodoxima). Al momento dell'arruolamento, entrambe presentavano colture positive per *E.Coli* sensibile ai trattamenti assegnati. La percentuale di guarigione clinica alla prima visita di follow-up (5 giorni dopo il trattamento) era del 93% (140/150) per ciprofloxacina vs l'88% (132/150) per cefpodoxima (differenza 5%; 95% CI, -1% a 12%). Tra le pazienti delle quali era disponibile l'urinocoltura, *E.Coli* era l'uropatogeno responsabile nel 38% (3/8) dei non responsivi al trattamento con ciprofloxacina e nel 64% (16/25) con cefpodoxima. Il tasso di guarigione microbiologica alla prima visita di follow-up era del 96% (123/128) per il gruppo ciprofloxacina e dell'81% (104/129) per il gruppo cefpodoxima (differenza 15%; 95% CI, 8%-23%). All'arruolamento, la colonizzazione vaginale da parte di *E.Coli* era presente nell'82% delle pazienti di entrambi i gruppi. Dalla prima visita di follow-up il 16% (21/132) delle pazienti del gruppo ciprofloxacina vs il 40% (54/136) di quelle del gruppo cefpodoxima aveva colonizzazione vaginale da *E.Coli*. La differenza persisteva, ma in minore misura, a 30 giorni (29% per ciprofloxacina vs 40% per cefpodoxima). Lo sviluppo di successive UTI non era correlato con la presenza di colonizzazione vaginale da *E.Coli* alla prima visita di follow-up. Entrambi i gruppi di trattamento si sono dimostrati complianti (99% ciprofloxacina vs 98% cefpodoxima hanno assunto l'intero trattamento). Eventi avversi si sono manifestati nel 20 e nel 23% delle pazienti rispettivamente; mentre il 30 vs il 27%, riportavano almeno un evento avverso quando interrogate sui sintomi specifici (nausea, diarrea, cefalea, ottundimento o irritazioni vaginali). L'interruzione del farmaco in studio in seguito ad effetti avversi è avvenuta nell'1% delle donne del gruppo ciprofloxacina e nello 0% del gruppo cefpodoxima.

Lo studio non ha dimostrato la non-inferiorità clinica di cefpodoxima (100 mg/2 volte al giorno per 3 giorni) rispetto a ciprofloxacina (250 mg/2 volte al giorno per 3 giorni) nel trattamento delle AUC. Non sono stati soddisfatti i criteri di non inferiorità, sia all'analisi *intent-to-treat* che *per-protocol*.

Sarebbe importante valutare se il trattamento delle AUC con cefpodoxima promuova la selezione di gram- produttori di β -lattamasi ad ampio spettro (ESBL): fenomeno a cui già sono state associate le cefalosporine parenterali ad ampio spettro d'azione. I dati attuali permettono di raccomandare, nelle AUC, l'impiego di nitrofurantoina, trimetoprim-sulfametoxazolo (eccetto nelle aree con alta resistenza), fosfomicina e pivmecillina (non disponibile negli Stati Uniti) al posto di fluorochinoloni e β lattamici, compresa la cefpodoxima.

Conflitti di interesse: uno degli autori ha svolto attività di consulenza presso due aziende farmaceutiche.

Parole chiave: cefpodoxima/ciprofloxacina, cistiti acute non complicate, antibiotico resistenza.

Riferimento bibliografico: Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs Ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis. *Jama*, February 8, 2012-Vol 307, No.6.

Efficacia e sicurezza di everolimus in pazienti anziani affetti da carcinoma renale metastatico: analisi degli *outcome* nei pazienti anziani dello studio RECORD-1

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Negli ultimi 5 anni sono aumentate le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento del carcinoma a cellule renali metastatico (mRCC), in seguito all'approvazione di diversi farmaci attivi su vie di trasduzione del segnale di angiogenesi e/o crescita e proliferazione (sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, temsirolimus, everolimus). Una migliore comprensione dei profili di efficacia e sicurezza di questi farmaci in specifiche popolazioni può accrescere la capacità dei clinici di fornire una terapia individualizzata e migliorare gli esiti della malattia. L'età mediana alla diagnosi di mRCC è 62 anni e l'incidenza aumenta col passare degli anni. Nei pazienti anziani c'è una maggiore prevalenza di comorbidità e in quelli affetti da neoplasia è più probabile che lo stato complessivo di salute sia compromesso: ciò può determinare una ridotta capacità di tollerare la terapia antineoplastica e quindi di ricevere la terapia prevista alla dose ottimale; inoltre le terapie assunte per le patologie concomitanti potrebbero interagire con quelle antineoplastiche. L'analisi retrospettiva degli *outcome* nei soggetti anziani arruolati in ampi studi clinici randomizzati può fornire informazioni utili sulla correlazione fra età, efficacia e tollerabilità di trattamenti mirati a uno specifico bersaglio. Everolimus è un inibitore di mTOR approvato per l'uso in pazienti con mRCC in seguito al fallimento della terapia con un inibitore del recettore tirosin-kinasico del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFr-TKI).

Lo scopo dello studio è la valutazione di efficacia e sicurezza di everolimus nei pazienti anziani arruolati nello studio RECORD-1.

Il presente è uno studio retrospettivo, ristretto ai pazienti anziani, fra coloro che sono stati arruolati per lo studio RECORD-1.

Lo studio RECORD-1 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco aveva coinvolto 416 pazienti con mRCC, il cui tumore era progredito durante o entro 6 mesi dall'interruzione del trattamento con sunitinib e/o sorafenib. Era ammessa una precedente terapia con bevacizumab, interleuchina-2 o interferone- α . I pazienti erano stati randomizzati a ricevere everolimus alla dose giornaliera di 10 mg (n=277) o placebo (n=139), associati alla migliore terapia di supporto, finché si fosse verificata progressione di malattia o una tossicità inaccettabile. L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera da malattia (PFS) che è stata accertata mediante una revisione radiologica centralizzata indipendente; gli altri *endpoint* erano la sopravvivenza globale (OS), il tempo al peggioramento del *Karnofsky performance status* (KPS)*, la riduzione della massa tumorale totale, la percentuale di risposta complessiva e la sicurezza. Sebbene RECORD-1 non avesse riportato l'età come fattore prognostico significativo per la PFS o la OS, il presente studio ha messo a confronto gli *outcome* e la tossicità di everolimus nei pazienti di età ≥ 65 e ≥ 70 anni rispetto alla popolazione complessiva dello studio. Dei 416 pazienti arruolati, il 36,8% aveva un'età ≥ 65 anni (112 nel gruppo everolimus e 41 placebo) e il 17,5% ≥ 70 anni (53 hanno ricevuto everolimus e 20 placebo). Everolimus ha migliorato significativamente la PFS nei pazienti anziani rispetto a placebo, in modo paragonabile ai pazienti complessivamente inclusi nello studio. La PFS mediana con everolimus vs placebo era rispettivamente 5,4 mesi vs 2,2 mesi nei pazienti ≥ 65 anni (HR 0,33; 95% IC: 0,21-0,51; $p < 0,001$); 5,1 mesi vs 1,9 mesi nei pazienti ≥ 70 anni (HR: 0,19; 95% IC: 0,09-0,37; $p < 0,001$) e 4,9 mesi vs 1,9 mesi nei pazienti complessivamente inclusi nello studio (HR: 0,33; 95% IC: 0,25-0,43; $p < 0,001$). La misurazione della miglior variazione percentuale delle dimensioni delle lesioni era confrontabile fra pazienti anziani ed i pazienti complessivamente inclusi nello studio. Fra i pazienti trattati con everolimus si è osservata una riduzione delle dimensioni della massa tumorale nel 44,1% di quelli ≥ 65 anni (n=102), nel 52,1% di quelli ≥ 70 anni (n=48) e nel 46,9% dei pazienti complessivi (n=243). Fra quelli che hanno ricevuto placebo le percentuali erano rispettivamente: 13,9% (n=36), 11,1% (n=18) e 10 % (n=120). Negli anziani, a differenza di quanto visto complessivamente nei pazienti, non c'era differenza statisticamente significativa nel tempo di peggioramento decisivo (riduzione di

almeno 10 punti) del KPS con everolimus rispetto a placebo. Nei pazienti ≥ 65 anni: 6,5 mesi vs 6,3 mesi (HR: 0,71; 95% IC: 0,40-1,26; $p=0,121$); in quelli ≥ 70 anni: 6,9 mesi vs non raggiunto (HR:0,69; 95 % IC: 0,30-1,57; $p=0,187$); nei pazienti complessivamente arruolati 5,8 mesi vs 3,8 mesi (HR: 0,68; 95% IC: 0,50-0,92; $p= 0,0006$). Nessun paziente ha avuto una risposta completa al trattamento; le percentuali di risposta parziale al farmaco sono state 2,7%, 3,8% e 1,8% rispettivamente in pazienti ≥ 65 anni, ≥ 70 anni e complessivamente nei pazienti. Nessuna risposta è stata osservata nel gruppo del placebo. In accordo con quanto osservato nella popolazione totale, non è stata misurata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale mediana fra pazienti trattati con everolimus rispetto placebo: 14,78 mesi [11,96-20,27] vs 16,13 [8,48-22,93] nei pazienti ≥ 65 anni (HR: 1,07; 95% IC: 0,69-1,67; $p=0,381$); 13,57 mesi [9,82-21,82] vs 13,63 [5,09-22,93] nei pazienti ≥ 70 anni (HR: 0,85; 95% IC: 0,47-1,55; $p=0,301$); 13,57 mesi [11,96-17,87] vs 13,01 [10,09-16,66] nei pazienti complessivamente (HR: 0,9; 95% IC: 0,71-1,14; $p=0,183$).

La tossicità nei pazienti anziani è stata simile a quella osservata in tutti i pazienti. Gli eventi avversi più comuni riportati con everolimus (stomatiti, infezioni, astenia, affaticamento) erano per la maggior parte di grado 1 e 2. Alcuni eventi avversi quali edema periferico, tosse, rash e diarrea sono stati più frequenti nei pazienti anziani indipendentemente dal trattamento ricevuto. Si è rilevata una bassa percentuale di eventi avversi di grado 3 e 4 anche negli anziani, così come nella popolazione generale; i più comuni fra questi nei pazienti ≥ 65 anni ($n=111$) e ≥ 70 anni ($n=52$) sono stati anemia (14% e 12% rispettivamente), infezioni (11% e 12%), linfocitopenia (9% e 10%) e iperglicemia (8% in entrambi). La polmonite non infettiva da everolimus non si è presentata più frequentemente negli anziani (11% nei pazienti ≥ 65 anni, 10% nei pazienti ≥ 70 anni, 14% dei pazienti totali), quella più grave era di grado 3 e ha colpito il 2% ($n=3$) degli anziani e il 3,6% ($n=10$) dei pazienti totali. L'età non ha influenzato l'incidenza di eventi avversi gravi (everolimus vs placebo, rispettivamente; pazienti ≥ 65 anni: 37,8% vs 41%; pazienti ≥ 70 anni: 38,5% vs 35%; pazienti totali: 40,9% vs 47,4%).

Tuttavia, i pazienti ≥ 70 anni hanno dovuto più frequentemente ridurre le dosi e/o interrompere la terapia rispetto agli altri, così come più frequenti sono stati gli eventi avversi che hanno condotto a riduzione/ interruzione della terapia e minore dose media di farmaco rispetto agli altri pazienti.

Lo studio RECORD-1 ha dimostrato che everolimus apporta un beneficio clinico rispetto a placebo nei pazienti affetti da mRCC. La determinazione del profilo di sicurezza di un farmaco è importante quando questo viene somministrato a pazienti anziani, in particolare in caso di comorbidità. Il presente studio è stato il primo a riportare efficacia e sicurezza di everolimus nei pazienti anziani affetti da mRCC. L'età non sembra influenzare negativamente la sopravvivenza libera da malattia o la riduzione della massa tumorale totale ottenute col farmaco. Everolimus è stato ben tollerato anche negli anziani, con una bassa percentuale di eventi avversi di grado 3 e 4 e non ha causato maggiore incidenza di polmonite rispetto ai pazienti più giovani.

Everolimus ha un profilo di efficacia e sicurezza favorevole e tra i targeted drug può essere considerato adatto per il trattamento di pazienti anziani con carcinoma a cellule renali metastatico.

Parole chiave: Everolimus; carcinoma renale; RECORD-1.

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

Riferimento Bibliografico

Porta C, et al. Efficacy and Safety of Everolimus in Elderly Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Outcomes of Elderly Patients in the RECORD-1 Trial. Eur Urol (2012), doi:10.1016/ j.eururo.2011.12.057, Epub ahead of print.

Note

*Karnofsky Performance Status (KPS)

È una scala utilizzata per misurare la qualità di vita di un paziente oncologico. È uno strumento di misura multidimensionale indicante le funzioni fisiche del paziente e si usa sia per determinare l'idoneità alla

terapia che per misurare i risultati dei trattamenti antitumorali. È costituita da un certo numero di domande da somministrare al paziente. La scala è descritta ad intervalli di 10 punti dove il 100% (nessuna limitazione) rappresenta il punteggio massimo e lo 0% (morte) rappresenta il minimo.

Impiego degli analgesici oppioidi nel trattamento del dolore oncologico: le raccomandazioni evidence-based della European Association for Palliative Care (EAPC)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Il dolore da moderato a severo è comune nei pazienti oncologici e affligge il 70-80% di quelli con malattia avanzata. Nel trattamento del dolore da cancro, l'uso attento degli analgesici oppioidi è cruciale, nonostante l'assenza di evidenza a supporto della pratica clinica. Nel 1996 la rete di ricerca della EAPC ha pubblicato le sue prime linee guida sull'impiego nel dolore da cancro della morfina e degli oppioidi alternativi.

Qui è presentato il frutto del lavoro dello European Palliative Care Research Collaborative project il cui scopo è stato revisionare le precedenti raccomandazioni EAPC per l'impiego degli oppioidi nel trattamento del dolore da cancro.

Dal confronto tra le precedenti raccomandazioni EAPC e altre linee guida è stata compilata una lista di tematiche di rilievo sull'impiego degli oppioidi nel trattamento del dolore da cancro. Questa lista è stata sottoposta a un processo formalizzato di consenso da parte di esperti che ha generato 30 domande in termini di pratica clinica, riassunte in 22 tematiche. Ciascuno di questi è stato attribuito a un gruppo di collaboratori, che ha condotto una revisione sistematica della letteratura pubblicata in inglese. Sono stati esaminati gli studi randomizzati, quelli non-randomizzati e le metanalisi che hanno coinvolto pazienti adulti con dolore da cancro. Gli studi dovevano riportare dati sull'efficacia, sugli effetti indesiderati o su entrambi e descrivere *outcome* rilevanti e relativi alle tematiche considerate. La ricerca è stata condotta al 31 luglio 2009, interrogando le banche-dati *MedLine*, *Embase*, e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Chiavi di ricerca sono state testate e termini MeSH/EMTREE correlati a ogni *outcome*. Inoltre, è stata eseguita una ricerca manuale ispezionando le bibliografie degli articoli identificati. Per ciascun *outcome* è stato determinato il profilo delle evidenze che ha costituito la base per la formulazione delle raccomandazioni finali. Nella revisione su oppioidi e insufficienza epatica e sull'impiego delle associazioni di oppioidi le evidenze non hanno raggiunto la qualità sufficiente, pertanto queste aree non sono state comprese nelle raccomandazioni. La revisione della letteratura sul trattamento della costipazione oppioide-correlata si è dimostrata esattamente sovrapponibile a quella pubblicata da *Cochrane*, quindi non è stata sottoposta a valutazione per la pubblicazione. Infine, una tematica sul ruolo della ketamina non è stata inclusa, a causa dell'assenza di risorse per completare il lavoro. Pertanto, in base al profilo delle evidenze e alle correzioni conseguenti ai giudizi e alle valutazioni individuali, in questo articolo riassuntivo sono state incluse 16 raccomandazioni. Queste raccomandazioni sono state poste alla visione della *Scientific Advisory Board* dello *European Palliative Care Research Collaborative*, del *Board of Directors* della EAPC e di ciascun collaboratore per gli eventuali commenti e correzioni. Dai *feedback* le raccomandazioni sono state revisionate dal comitato di scrittura e portate ancora una volta alla visione dell'intero gruppo di lavoro per i commenti e l'approvazione finale.

1) *Raccomandazioni per gli oppioidi dello step II dell'OMS*

Per i pazienti con dolore da modesto a moderato non controllato in modo adeguato nonostante il regolare impiego per via orale del paracetamolo o di un FANS, l'aggiunta di un oppioidi dello step II dell'OMS (ad es., codeina o tramadolo; Tabella 1), somministrato per via orale, potrebbe permettere di raggiungere un buon controllo del dolore senza effetti avversi problematici. In alternativa, al posto della codeina o del tramadolo, potrebbero essere impiegate basse dosi di oppioidi dello step III dell'OMS (ad es., morfina o ossicodone). I dati disponibili autorizzano a fornire una debole raccomandazione rispetto all'impiego iniziale degli oppioidi dello step II dell'OMS.

2) *Raccomandazioni per gli oppioidi dello step III di prima scelta dell'OMS*

I dati non dimostrano differenze tra la morfina, l'ossicodone e l'idromorfone, somministrati per via orale. Uno qualsiasi di questi tre farmaci può essere impiegato come oppioidi dello *step* III dell'OMS di prima scelta per il trattamento del dolore oncologico da moderato a severo (raccomandazione debole).

Table 1. Oppioidi di *step* II della OMS (oppioidi deboli) per il trattamento del dolore oncologico moderato in pazienti che non hanno ancora usato oppioidi

Farmaco	Caratteristiche e commenti
Codeina	Farmaco solo di <i>step</i> II: uso da solo o in associazione al paracetamolo; non sono raccomandate dosi giornaliere ≥ 360 mg
Tramadol	Farmaco solo di <i>step</i> II: uso da solo o in associazione al paracetamolo; non sono raccomandate dosi giornaliere ≥ 400 mg
Idrocodone	Farmaco solo di <i>step</i> II: in alcuni paesi è impiegato come sostituto della codeina
Ossicodone	Oppioide di <i>step</i> II quando impiegato a basse dosi (ad es., ≤ 20 mg/die) da solo o in associazione al paracetamolo
Morfina	Oppioide di <i>step</i> II quando impiegato a basse dosi (ad es., ≤ 30 mg/die)
Idromorfone	Oppioide di <i>step</i> II quando impiegato a basse dosi (ad es., ≤ 4 mg/die)

3) Raccomandazioni per la titolazione degli oppioidi

Per la titolazione della dose possono essere impiegate le formulazioni orali a rilascio immediato e quelle a lento rilascio di morfina, ossicodone e idromorfone (raccomandazione debole). Il programma di titolazione per entrambi i tipi di formulazione dovrebbe essere integrato con formulazioni orali a rilascio immediato di oppioidi somministrate al bisogno.

4) Raccomandazioni per l'uso di oppioidi transdermici

Il fentanil e la buprenorfina per via transdermica sono un'alternativa agli oppioidi per via orale. Questi due farmaci potrebbe essere l'oppioidi di *step* III dell'OMS preferito per alcuni pazienti (raccomandazione debole); per i pazienti con difficoltà nella deglutizione sono un mezzo efficace, non invasivo per somministrare gli oppioidi.

5) Raccomandazioni per l'uso del metadone

Il metadone ha un profilo farmacocinetico complesso e un'emivita lunga e imprevedibile. Il farmaco può essere impiegato come oppioide di *step* III dell'OMS di scelta prima o successiva per il dolore da cancro da moderato a severo (raccomandazione debole), e dovrebbe essere impiegato solo da professionisti esperti.

6) Raccomandazioni per lo switching tra gli oppioidi

I pazienti che stanno assumendo un oppioide di *step* III dell'OMS, che non ottengono un'adeguata analgesia o che sperimentano effetti indesiderati severi e ingestibili o entrambi, potrebbero ottenere benefici dallo *switching* a un altro oppioide alternativo (raccomandazione debole).

7) Raccomandazioni per le potenze analgesiche relative degli oppioidi

In caso di *switching* di un farmaco oppioide a un altro, i rapporti di conversione possono essere raccomandati con intervalli di confidenza differenti (Tabella 2). Questi rapporti sono specifici per i pazienti nei quali l'analgesia ottenuta con il primo è soddisfacente. Pertanto, quando l'oppioidi è sostituito a causa dell'insoddisfacente analgesia, degli effetti indesiderati o entrambi, l'esperienza clinica suggerisce che la dose iniziale sia inferiore a quella calcolata dai rapporti equianalgesici pubblicati. In tutti i casi è necessario titolare la dose secondo la risposta clinica.

Tabella 2. Rapporti analgesici relativi per lo *switching* tra gli oppioidi

Switching	Rapporto analgesico relativo	Forza della raccomandazione all'impiego
Morfina orale → ossicodone orale	1:1,5	Forte
Ossicodone orale → idromorfone orale	1:4	Forte
Morfina orale → idromorfone orale	1:5	Debole
Morfina orale → buprenorfina TD*	75:1	Debole
Morfina orale → fentanil TD**	100:1	Forte

TD: transdermico. *Esempio: 60 mg di morfina orale → 35 µg/h di buprenorfina TD (equivalente a 0,8 mg/24 h).

**Esempio: 60 mg di morfina orale → 25 mg/h di fentanil TD (equivalente a 0,6 mg/24 h).

8) Raccomandazioni per la somministrazione degli oppioidi attraverso vie sistemiche alternative

Per la somministrazione della diamorfina (*non in commercio in Italia*) e dell'idromorfone la via sottocutanea è semplice, efficace e dovrebbe essere la via alternativa di prima scelta per i pazienti incapaci di ricevere oppioidi per via orale o via transdermica (raccomandazione forte).

L'infusione endovenosa dovrebbe essere presa in considerazione quando la somministrazione sottocutanea è controindicata (ad es., in presenza di edema periferico, disordini della coagulazione, scarsa circolazione periferica e necessità di somministrare grandi volumi e dosi; raccomandazione forte). La somministrazione endovenosa dovrebbe essere impiegata per la titolazione degli oppioidi quando è richiesto un rapido controllo del dolore (raccomandazione forte). La somministrazione endovenosa e quella sottocutanea possono essere impiegate per ottenere il controllo ottimale del dolore in pazienti incapaci di raggiungere un'analgesia adeguata con la somministrazione orale e transdermica (raccomandazione debole). Le tecniche di analgesia controllata dal paziente possono essere adottate per la somministrazione di oppioidi per via sottocutanea ed endovenosa in pazienti capaci nell'utilizzare questa metodica e consenziente al ricorso a dosi di salvataggio (raccomandazione debole). In caso di *switching* dalla somministrazione orale della morfina a quella sottocutanea oppure a quella endovenosa la potenza analgesica relativa è la stessa per entrambe le vie e compresa tra 3:1 e 2:1 (raccomandazione debole). Nonostante gli oppioidi siano efficaci quando somministrati per via rettale spesso le formulazioni non sono immediatamente disponibili e per molti pazienti non è accettabile; questa via di somministrazione dovrebbe essere impiegata solo come una seconda scelta (raccomandazione debole).

9) *Raccomandazione per gli oppioidi per il breakthrough pain*

Le esacerbazioni del dolore da quello di fondo dovrebbero essere trattate con dosi aggiuntive di oppioidi orali a rilascio immediato (raccomandazione forte); un'appropriata titolazione oraria della terapia con oppioidi dovrebbe sempre precedere il ricorso ai potenti analgesici oppioidi di salvataggio (raccomandazione forte). Il *breakthrough pain* (ad es., il dolore incidente) può essere efficacemente gestito con oppioidi orali a rilascio immediato oppure con preparazioni buccali o intranasali di fentanil. In alcuni casi le preparazioni buccali e intranasali di fentanil sono da preferire a quelle orali a rilascio immediato di oppioidi, perché a più rapida insorgenza dell'azione e a più breve durata. In caso di esecuzione di una manovra scatenante il *breakthrough pain*, 20-30 min prima dovrebbe essere somministrato un oppioide a rilascio immediato e a breve emivita (raccomandazione debole).

10) *Raccomandazione per il trattamento dell'emesi oppioide-correlata*

Alcuni farmaci antidopaminergici (ad es., l'aloiperidolo) e altri farmaci con meccanismo d'azione antidopaminergici e addizionali (ad es., la metoclopramide) dovrebbero essere impiegati nei pazienti con emesi indotta dagli oppioidi (raccomandazione debole).

11) *Raccomandazione per il trattamento della costipazione oppioide-correlata*

Per la gestione e la profilassi della costipazione indotta dagli oppioidi prescrivere di *routine* lassativi (raccomandazione forte). Nessuna evidenza suggerisce che un agente lassativo dovrebbe essere raccomandato rispetto ad un altro. Rispetto al singolo agente, l'associazione di farmaci con meccanismi d'azione differenti verosimilmente sarà più efficace nella costipazione resistente. In aggiunta, nel trattamento della costipazione oppioide-correlata, quando i lassativi tradizionali non sono efficaci, dovrebbe essere preso in considerazione il metilnaltrexone somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

12) *Raccomandazione per il trattamento dei sintomi del SNC oppioide-correlati*

Il metilfenidato può essere impiegato per migliorare la sedazione oppioide-correlata, ma è stretta la soglia tra gli effetti desiderati e quelli indesiderati (raccomandazione debole). La diminuzione della dose dell'oppioide o la sua sostituzione dovrebbero essere considerati per i pazienti con effetti neurotossici oppioide-correlati (delirium, allucinazione, mioclono, e iperalgesia; raccomandazione debole).

13) *Raccomandazione per l'uso degli oppioidi nei pazienti con insufficienza renale*

Nei pazienti con severa compromissione della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min) gli oppioidi dovrebbero essere impiegati con cautela (raccomandazione debole). L'oppioide di prima scelta dovrebbe essere il fentanil o la buprenorfina somministrati per via sottocutanea o endovenosa, a dosi iniziali basse e con successiva attenta titolazione. Strategie alternative, per esempio la diminuzione della dose o della frequenza di somministrazioni della morfina, potrebbero essere adeguate a breve termine.

14) *Raccomandazione per il ruolo del paracetamolo e dei FANS in aggiunta agli oppioidi dello step III dell'OMS*

Per aumentare l'analgesia o ridurre la dose di oppioide necessaria per raggiungere l'analgesia, aggiungere FANS agli oppioidi dello step III dell'OMS (raccomandazione debole). L'uso dei

FANS, comunque, dovrebbe essere limitata per i rischi di effetti avversi seri, in special modo nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale, epatica o cardiaca. Per un profilo più favorevole degli effetti avversi, in associazione con oppioidi dello step III dell'OMS, il paracetamolo dovrebbe essere preferito ai FANS, ma la sua efficacia non è ben documentata (raccomandazione debole).

15) *Raccomandazione per il ruolo dei farmaci adiuvanti per il dolore neuropatico*

L'amitriptilina o la gabapentina dovrebbero essere presi in considerazione per i pazienti con dolore neuropatico da cancro, che è solo parzialmente responsivo all'analgesia da oppioidi (raccomandazione forte). È verosimile che l'associazione di un oppioide con questi farmaci causi più eventi avversi a carico del SNC, a meno che non sia stata adottata un'attenta titolazione di entrambi i farmaci.

16) *Raccomandazione per la somministrazione degli oppioidi per via spinale*

Per i pazienti nei quali l'analgesia è inadeguata o con effetti avversi intollerabili nonostante l'impiego ottimale degli oppioidi e dei non-oppioidi per via orale e parenterale, dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione spinale (epidurale o intratecale) degli analgesici oppioidi in associazione agli anestetici locali o alla clonidina (raccomandazione debole).

Lo status di queste raccomandazioni può essere visto come il miglioramento degli standard precedenti ed è inteso a fornire uno schema generale che, nell'ottica finale di migliorare la qualità di vita dei pazienti afflitti da dolore da cancro, consenta ai professionisti, alle autorità sanitarie e a quelle della società di assumere decisioni informate.

La qualità e il contenuto delle evidenze più recenti suggerisce la necessità di tenere in considerazione i *bias* delle pubblicazioni. I dati su diversi oppioidi dello step III della OMS, sugli oppioidi transdermici, sul trattamento del *breakthrough pain*, della costipazione e del dolore neuropatico sono stati ricavati interamente da studi clinici randomizzati sponsorizzati da aziende farmaceutiche. Inoltre, l'assenza di studi di confronto diretto tra oppioidi dello step III dell'OMS di prima scelta un chiaro esempio di questi *bias*. Nella stesura di queste linee guida non sono stati esaminati aspetti farmacoeconomici. Tuttavia gli autori dichiarano di essere profondamente consapevoli della responsabilità di contenere la spesa sanitaria e del potenziale incremento dei costi connesso all'impiego delle costose formulazioni degli analgesici. Queste linee guida dovrebbero essere considerate nel loro insieme, mentre è scoraggiato il ricorso a solo parte del testo o a singole raccomandazioni. Lo *European Palliative Care Research Collaborative* ha evidenziato l'assenza di consenso circa i metodi di valutazione e di classificazione del dolore da cancro.

Parole chiave: analgesici oppioidi, dolore oncologico, linee guida.

Conflitto d'interesse: Diversi autori dichiarano di aver ricevuto contributi da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Caraceni A et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:e58-e68.

Antibiotico profilassi intraoperatoria o prolungata dopo intervento chirurgico per carcinoma gastrico

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Le linee-guida americane elaborate dal *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico in caso di ferite pulite o pulite-contaminate raccomandano l'antibiotico profilassi intraoperatoria a base di una cefalosporina di prima generazione a 30 minuti dalla prima incisione e, successivamente, ogni 3-4 ore durante l'intervento. Controversa è, invece, la somministrazione dell'antibiotico profilassi in fase postoperatoria. Uno studio di coorte americano (*Arch Surg* 2005; 140: 174-8) ha dimostrato che solo il 14,5% aveva interrotto il trattamento antibiotico entro 12 ore dall'intervento, mentre il 26,7% lo aveva prolungato fino a 48 ore. Uno studio giapponese (*Jpn J Chemotherapy* 2004; 52: 474-85) ha evidenziato che il 56,4% aveva somministrato

un'antibiotico profilassi per 3-4 giorni dopo intervento in ambito chirurgico pulito-contaminato, mentre solo il 2,4% lo aveva fatto sospendere entro le 24 ore. Pertanto, la *Japanese Association for Infectious Diseases* e la *Japanese Society of Chemotherapy*, alla luce dell'alta prevalenza in Giappone di interventi chirurgici gastrointestinali con drenaggio e potenziale rischio di infezione del sito chirurgico, hanno emanato linee-guida che raccomandano un'antibiotico profilassi per 1-3 giorni dopo interventi gastrointestinali.

Dallo studio multicentrico di fase 2, *Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group*, OGS0202, non era emersa nessuna differenza della frequenza di infezioni del sito chirurgico tra i pazienti sottoposti a gastrectomia distale con antibiotico profilassi intraoperatoria (cefazolina 30 minuti dopo l'incisione e ogni 3 ore durante l'operazione) ma senza profilassi postoperatoria e quelli che avevano, invece, ricevuto una profilassi postoperatoria (5,4% vs, 6,7%).

Lo studio multicentrico, aperto, di fase 3, *Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group*, OGS0501, è stato realizzato con l'obiettivo di dimostrare la non-inferiorità dell'omissione dell'antibiotico profilassi postoperatoria in pazienti con carcinoma gastrico.

Lo studio randomizzato condotto in 7 istituti giapponesi ha arruolato pazienti con un adenocarcinoma gastrico confermato da referto istologico e considerato curabile con una gastrectomia distale ed una linfadenectomia: in accordo con le linee-guida giapponesi per il trattamento del carcinoma gastrico, i pazienti con un carcinoma cT1 subivano una linfadenectomia D1 insieme alla resezione dei linfonodi sopra-pancreatici, mentre quelli con carcinoma cT2-4 una linfadenectomia D2. Altro requisito di eleggibilità era un punteggio *American Society of Anesthesiologists, ASA*,* di 1-2. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con infezione in corso o non controllata, sottoposti a chemioterapia neoadiuvante o che avevano ricevuto steroidi. Le metodiche di operazione e le patologie sono state codificate tramite una recente classificazione giapponese per il carcinoma gastrico. L'indice nutrizionale prognostico (INP)[§] è stato calcolato come $0,005 \times \text{conta linfocitica (numero di cellule per } \mu\text{L)} + 10 \times \text{albumina plasmatica (g/dL)}$. Il personale addetto al controllo delle infezioni monitorava e individuava le infezioni del sito chirurgico durante il ricovero ospedaliero del paziente, mentre i chirurghi dovevano controllare l'assenza/presenza di infezione dopo la dimissione del paziente fino a 30 giorni dall'operazione. Le infezioni del sito chirurgico erano classificate, in accordo al sistema *Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infection Surveillance* in: infezione superficiale dell'incisione chirurgica; infezione profonda dell'incisione chirurgica; infezione del sito chirurgico a livello di organo/spazio.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere solamente l'antibiotico profilassi intraoperatoria (1 g di cefazolina 30 minuti dopo l'anestesia ed un'ulteriore dose ogni 3 ore durante l'intervento) oppure a continuare il trattamento anche nel postoperatorio (1g di cefazolina la notte dell'intervento ed ogni 12 ore sino alla seconda giornata). La randomizzazione era stratificata, in base al metodo di minimizzazione di Pocock e Simon#, per istituto e punteggio ASA. I chirurghi erano a conoscenza dei trattamenti assegnati.

L'endpoint primario era la valutazione dell'incidenza di infezioni del sito chirurgico. Gli endpoint secondari erano rappresentati dall'incidenza di infezioni ad un sito distante dal sito chirurgico, incidenza di febbre $>38^{\circ}\text{C}$, temperatura corporea nei tre giorni postoperatori, durata del ricovero ospedaliero dopo l'operazione e sviluppo di reazioni avverse gravi all'antibiotico profilassi.

Per dimostrare la non-inferiorità dell'incidenza di infezioni del sito chirurgico con un margine del 5%, lo studio avrebbe dovuto arruolare 342 pazienti con $\beta=80\%$ e $\alpha=0,05$. Le variabili lineari sono state confrontate tramite il *Fisher exact test*, mentre quelle continue tramite il *Mann-Whitney U test*. Al fine di correggere i risultati per possibili fattori di confondimento sono state effettuate analisi di regressione logistica.

Tra il 2 giugno 2005 e il 6 dicembre 2007, dei 355 pazienti arruolati, 176 avevano ricevuto l'antibiotico profilassi intraoperatoria e 179 l'antibiotico profilassi prolungata. In 3 casi non era stato rispettato il protocollo: 2 pazienti in antibiotico profilassi intraoperatoria avevano subito una gastrectomia totale ed 1 paziente, nel trattamento profilattico prolungato, era stato sottoposto ad un intervento palliativo con inserimento di un by-pass con anastomosi gastrointestinale. Tutti i pazienti avevano ricevuto le dosi stabilite di antibiotico ed erano stati

monitorati fino a 30 giorni dall'intervento. Non sono emerse reazioni avverse alla terapia antibiotica.

Le caratteristiche della popolazione in studio, prevalentemente maschile, erano distribuite uniformemente tra i due gruppi: circa il 60% dei pazienti presentava un carcinoma gastrico al primo stadio (T1); circa il 70% (123 pazienti nel gruppo in profilassi intraoperatoria e 120 in quello in profilassi prolungata) aveva avuto una linfadenectomia estesa (D2-3). In media, i pazienti in profilassi intraoperatoria avevano subito un'operazione di durata leggermente maggiore (+9 minuti) e con una minore perdita di sangue (-10 mL) rispetto al gruppo in profilassi prolungata.

Ventiquattro pazienti, tutti sottoposti ad una gastrectomia distale, avevano sviluppato un'infezione del sito chirurgico: 8 nel gruppo in profilassi intraoperatoria (incidenza: 5%, IC 95%: 2-9%), 16 in quello in profilassi prolungata (incidenza: 9%, IC 95%: 5-14%). La maggior parte delle infezioni si erano manifestate in corrispondenza dell'organo/spazio e nessuna infezione era profonda. È emerso che l'antibiotico profilassi intraoperatoria non è inferiore a quella prolungata (RR: 0,51; IC 95%: 0,22-1,16; $p < 0,0001$). Dopo aver corretto l'analisi per i principali fattori di confondimento, quali età, sesso, linfadenectomia, metodo di sutura, stadio postoperatorio del carcinoma, BMI, indice nutrizionale prognostico e trasfusioni, l'incidenza di infezioni del sito chirurgico con l'antibiotico profilassi intraoperatoria è rimasto pressoché invariato [OR 0,49 (0,20-1,16) non corretto vs. OR 0,55 (0,21-1,45) corretto]. Dall'analisi dei sottogruppi per valutare l'interazione delle caratteristiche dei pazienti sull'efficacia del trattamento, non è emerso in nessun sottogruppo che l'antibiotico profilassi prolungata diminuiva l'incidenza di infezioni del sito chirurgico. Addirittura, l'incidenza di infezioni del sito chirurgico in pazienti non in sovrappeso (BMI <25) era significativamente più alta nel gruppo in profilassi prolungata che in quello in profilassi intraoperatoria (OR 0,31; 0,099-0,998; $p=0,05$), mentre non è emersa nessuna differenza significativa (OR 1,09; 0,25-4,72; $p=0,91$) nei pazienti in sovrappeso (BMI ≥ 25). Relativamente agli endpoint secondari, il 5% (IC 95% 2-10%) dei pazienti in profilassi intraoperatoria ed il 3% (1-7%) di quelli in profilassi prolungata hanno sviluppato infezioni nei siti distanti al sito chirurgico (polmonite, bronchite e infezioni del tratto urinario); l'incidenza di febbre $>38^{\circ}\text{C}$ era pari a 34% (27,1-41,6%) nel gruppo in profilassi intraoperatoria e a 29% (22,5-36,3%) in quello in profilassi prolungata; in entrambi i gruppi, la temperatura corporea media nei tre giorni postoperatori era circa 37°C e la durata media di ricovero era 12 giorni.

Nei pazienti con carcinoma gastrico, l'antibiotico profilassi limitata al periodo intraoperatorio non aumenta il rischio di infezioni del sito chirurgico. Inoltre, il suo prolungamento postoperatorio potrebbe essere associato ad un inutile aumento dei costi, di reazioni avverse e di resistenza batterica.

Come sottolineato dall'editoriale di accompagnamento all'articolo, tali risultati devono essere interpretati considerando alcune limitazioni relative al disegno dello studio ed alla validità a livello mondiale dell'antibiotico profilassi prolungata. Infatti, alla luce del fatto che i chirurghi erano a conoscenza dell'assegnazione dei trattamenti ed erano responsabili dell'identificazione della presenza/assenza dell'infezione dopo dimissione ospedaliera, potrebbero essere stati introdotti possibili bias di selezione. Inoltre, in virtù del fatto che il prolungamento dell'antibiotico profilassi postoperatoria è una pratica clinica comune in Giappone, questi dati non sono rilevanti in quei paesi (ndr. tra cui l'Italia⁺) dove la durata massima dell'antibiotico profilassi perioperatoria è limitata alle 24h ed è attentamente monitorata. Altresì, lo studio avrà un notevole impatto nella pratica clinica giapponese ed in quei paesi dove non sono ancora state adottate queste misure preventive.

Parole chiave: profilassi antibiotica intraoperatoria e postoperatoria, chirurgia del carcinoma gastrico, RCT di non-inferiorità.

Riferimenti bibliografici

Imamura H, et al. Intraoperative versus extended antimicrobial prophylaxis after gastric cancer surgery: a phase 3, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. Epub ahead of print Jan 31, 2012, DOI:10.1016/S1473-3099(11)70370-X.

Hedrick TL, Sawyer RG. The end of postoperative antimicrobial prophylaxis? *Lancet Infect Dis*. Epub ahead of print Jan 31, 2012, DOI:10.1016/S1473-3099(12)70019-1.

Note:

* *American Society of Anesthesiologists, ASA*: classificazione della gravità delle condizioni cliniche del paziente prima dell'intervento chirurgico: 1/paziente in buona salute; 2/paziente con patologia sistemica non grave; 3/paziente con patologia sistemica grave, ma non disabilitante; 4/paziente con patologia sistemica disabilitante a rischio di vita; 5/paziente moribondo che si ritenga non sopravvivere più di 24 ore, con o senza l'intervento chirurgico.

minimizzazione: metodica di tipo non casuale di assegnazione del trattamento tra diversi gruppi in studio. L'obiettivo è di assicurare il bilanciamento delle caratteristiche della popolazione.

§ *Indice prognostico nutrizionale*: rappresenta un modello lineare predittivo della morbilità e della mortalità postoperatoria.

+ *In Italia, le ultime linee guida inerenti all'Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto-2008 (ref. <http://www.salute.gov.it/> ultimo aggiornamento 13/06/2011) raccomandano che: "Gli antibiotici utilizzati per la profilassi delle infezioni devono essere somministrati entro i 30-60 minuti precedenti l'incisione, con il dosaggio appropriato e con lo spettro d'azione efficace nei confronti dei probabili agenti contaminati. Qualora si rendesse necessario l'impiego della Vancomicina, l'inizio della infusione deve essere effettuata prevedendo che il suo completamento debba avvenire entro 1 ora dall'incisione della cute. Dovrebbe essere tenuta in considerazione la somministrazione di una dose aggiuntiva intraoperatoria di antibiotico se: 1) l'intervento è ancora in corso dopo un tempo dall'inizio dell'intervento pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato; 2) la procedura chirurgica ha una durata superiore alle quattro ore; 3) è presente di una notevole perdita di sangue.... **L'estensione della profilassi alle prime 24 ore postoperatorie non è giustificata, se non in presenza di situazioni cliniche definite, quando l'indice di rischio di infezioni postoperatorie è alto. La decisione di prolungare la profilassi oltre la durata stabilita dalla linea guida adottata dovrebbe essere sempre motivata in cartella clinica.***

Gli omega-3 per i disturbi bipolari: una meta-analisi sul loro utilizzo nella mania e nella depressione bipolare

A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli

Il disturbo bipolare è una malattia psichiatrica che causa un profondo deficit funzionale ed aumenta significativamente il rischio di suicidio. Le pesanti conseguenze e l'elevato costo sociale di questa malattia rendono necessaria la ricerca di nuovi trattamenti che siano efficaci e sicuri. Gli acidi grassi essenziali omega-3* potrebbero essere indicati in monoterapia o come adiuvanti nel trattamento dei disturbi dell'umore, grazie alla loro capacità di aumentare la fluidità delle membrane cellulari, di bloccare il processo infiammatorio mediante l'inibizione di specifiche citochine e di interferire con la proteinchinasi C. Inoltre, questi acidi grassi sarebbero in grado di inibire la ricaptazione della serotonina e della dopamina, inducendo in questo modo un potente effetto antidepressivo. I trial clinici e le meta-analisi condotti fino ad oggi si sono principalmente focalizzati sull'utilizzo di omega-3 per il trattamento della depressione unipolare mentre non sono ancora disponibili studi soddisfacenti riguardanti l'utilizzo di questi acidi grassi per il trattamento della depressione bipolare e della mania.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di fornire un'esauriente recensione ed una meta-analisi degli studi sinora condotti sull'uso specifico di omega-3 per il trattamento della mania e della depressione bipolare.

La ricerca dei trial clinici da includere nello studio è stata effettuata utilizzando i seguenti database: PubMed, CINAHL, *Web of Science* e *Cochrane Library*. Sono stati selezionati studi pubblicati a partire dal primo Settembre 2010, utilizzando le seguenti parole chiave: disturbo bipolare, depressione bipolare, mania bipolare, mania, ipomania e ciclotimia associate ai termini omega-3, acidi grassi essenziali, acidi grassi polinsaturi, DHA, EPA, olio di pesce od olio di semi di lino. Sono stati anche consultati registri di trial clinici e dati grezzi (dati pubblicati o non pubblicati non accessibili tramite i comuni database).

Per essere inclusi nella meta-analisi, gli studi dovevano possedere le seguenti caratteristiche: essere condotti sull'uomo, randomizzati e placebo controllati, utilizzare fonti di omega-3 (come ad esempio l'olio di pesce, l'acido docosaesaenoico [DHA], l'acido eicosapentaenoico [EPA] o l'acido alfa linoleico) per il trattamento di disturbi bipolari (mania, depressione o non altrimenti specificati), avere una durata di almeno quattro settimane, avere un campione di studio

superiore alle dieci unità, avere un numero di dati sufficiente per l'analisi utilizzando una scala di valutazione psichiatrica per la depressione o la mania e, infine, essere scritti in inglese. Tutti i lavori che non soddisfacevano tali criteri sono stati esclusi. Nessuna limitazione è stata posta riguardo al genere, all'età o all'etnia dei soggetti presi in esame.

La meta-analisi è stata effettuata utilizzando un modello ad effetti casuali (*random effect model*). Il modello analizza la differenza media standardizzata fra i gruppi trattati con omega-3 ed i gruppi placebo fra il basale e l'*endpoint*, combinando i dati della dimensione dell'effetto (g di Hedges). I dati sono stati analizzati mediante il programma *Comprehensive Meta-Analysis* (Biostat, Englewood, New Jersey). La dimensione dell'effetto è stata determinata usando un intervallo di confidenza del 95% mentre la significatività è stata determinata mediante z test (è stato considerato come significativo un $p \leq 0,05$). Sono state anche effettuate un'analisi dell'eterogeneità (indice di eterogeneità di Higgins I^2) ed un'analisi di regressione.

Dei 168 studi presi inizialmente in considerazione, 12 sono stati considerati potenzialmente idonei ed alla fine soltanto 6 (n=291) hanno soddisfatto pienamente i criteri di inclusione. La durata media dei trial è stata di 12,6 settimane (da 4 a 16) con un numero medio di 37,8 pazienti (da 14 a 121). Gli *outcome* per la mania sono stati misurati utilizzando la scala YMRS** mentre per la depressione sono state utilizzate le scale HDRS***, *Children's Depression Rating Scale***** e *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rated******. Gli acidi grassi omega-3 venivano somministrati in associazione ai farmaci comunemente usati per il trattamento del disturbo bipolare (i farmaci utilizzati costantemente nei vari studi erano il litio, l'acido valproico e gli antipsicotici).

La meta-analisi di un pool di 5 studi (6 set di dati) sulla depressione bipolare ha mostrato una dimensione dell'effetto (ES, Effect Size) di 0,34 ($z=2,188$; 95% IC: 0,035 - 0,641) statisticamente significativa ($p = 0,029$). Se invece venivano presi in considerazione soltanto gli studi che utilizzavano la scala HDRS la significatività statistica risultava aumentata (ES=0,64; $z=3,303$; 95% IC: 261 - 1,023; $p = 0,001$). Il trattamento con omega-3 è quindi risultato efficace nel migliorare i sintomi della depressione bipolare. I risultati della meta-analisi effettuata misurando l'*outcome* per la mania sulla scala YMRS (5 studi, 6 set di dati) hanno invece mostrato un andamento non significativo in favore dell'utilizzo di omega-3 (ES=0,20; $z=1,648$; 95% IC: -0,037 - 0,433; $p = 0,099$).

Il test per la valutazione della eterogeneità ha rivelato una bassa eterogeneità negli studi sulla depressione bipolare ($I^2=30\%$; $p = 0,213$) e nessuna eterogeneità negli studi sulla mania bipolare ($I^2=0\%$; $p = 0,98$). L'analisi di regressione ha dimostrato che gli studi con un campione più piccolo avevano una maggiore dimensione dell'effetto ($p = 0,05$).

La meta-analisi ha dimostrato che l'utilizzo di omega-3, come supplemento ai convenzionali farmaci stabilizzanti dell'umore, è in grado di ridurre significativamente i sintomi depressivi. I risultati di questa meta-analisi hanno un impatto clinico e sulla salute pubblica potenzialmente elevato, suggerendone il possibile utilizzo soprattutto nei disturbi bipolari in cui vi sia comorbidità con malattie cardiovascolari o metaboliche. Il supplemento di omega-3 non si è invece rivelato efficace nel migliorare i sintomi della mania.

I punti di forza di questa meta-analisi sono il rigoroso processo di revisione della letteratura e la presenza di criteri di inclusione. I limiti dello studio sono l'esclusivo utilizzo delle pubblicazioni in lingua inglese e la scarsa omogeneità dei risultati dovuta alla presenza di diverse scale di valutazione. Inoltre non sono valutati né il regime dietetico né il precedente consumo di omega-3. Informazioni riguardo all'alimentazione dei pazienti sono fondamentali per valutare la responsività al supplemento di omega-3; infatti pazienti che seguono una dieta mediterranea ricca in acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi potrebbero rispondere in misura quantitativamente minore rispetto a pazienti con carenze nutrizionali. Rimane difficile indicare con precisione ai medici la dose e la natura degli omega-3 da utilizzare, poiché gli studi usano preparazioni differenti sia per quanto riguarda la fonte di acidi grassi sia per quanto riguarda il dosaggio. Sembra comunque che gli EPA o preparazioni con un elevato rapporto EPA/DHA siano più efficaci mentre l'effetto dell'acido linoleico sembra essere modesto.

Riguardo al dosaggio, in attesa di ulteriori dati, i medici dovrebbero considerare una combinazione di partenza costituita da un mix di EPA/DHA alla dose di circa 1 g/die ed aumentare gradualmente la dose nei pazienti bipolari. La dose andrebbe però aumentata con cautela, tenendo conto della segnalazione di ciclicità associata con l'utilizzo di omega-3 e ad una possibile interazione con gli anticoagulanti, soprattutto per dosi superiori a 3 g/die. Ad esclusione di questi effetti e di lievi effetti gastrointestinali, gli omega-3 sembrano essere sicuri

e ben tollerati. Inoltre questi acidi grassi possono rappresentare un ulteriore beneficio per i pazienti con comorbidità per problemi cardiovascolari o metabolici, particolarmente esposti agli effetti avversi degli antipsicotici e degli stabilizzanti dell'umore.

La meta-analisi ha fornito significative evidenze che i sintomi depressivi bipolari possano essere migliorati somministrando omega-3 in associazione con i farmaci stabilizzanti dell'umore. Lo studio invece non supporta il loro utilizzo come adiuvanti nel trattamento della mania. Sono necessari ulteriori studi per stabilire la formulazione ed il dosaggio ottimali di omega-3 nel trattamento dei disturbi dell'umore. I medici sono comunque invitati a raccomandare un aumento del consumo di omega-3 con la dieta o con un supplemento giornaliero di circa 1,0-1,5 g di un mix di EPA e DHA (con un elevato rapporto EPA/DHA).

Conflitto d'interesse: Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

Parole chiave: omega-3; depressione bipolare, meta-analisi

Riferimento bibliografico:

Sarris J et al. Omega-3 for Bipolar Disorder: Meta-Analyses of Use in Mania and Bipolar Depression. J Clin Psychiatry 2012;73:(1): 81-86.

NOTE

* Le indicazioni terapeutiche rimborsate dal SSN in Italia per i farmaci a base di omega-3 sono le seguenti:

- Dislipidemie Familiari (Iperlipidemia Familiare Combinata in associazione alle statine di II livello; Iperchilomicronemie e gravi Ipertrigliceridemie, in associazione a fibrati
- Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (per i livelli di trigliceridi > a 500 mg/dL)
- Prevenzione secondaria nei pazienti con pregresso infarto miocardico

Il SSN riconosce come farmaco esclusivamente gli esteri etilici di acidi grassi polinsaturi con un contenuto in EPA e DHA non inferiore all'85% ed in rapporto tra loro di 0,9-1,5.

****YMRS (Young Mania Rating Scale):** scala utilizzata per valutare la severità della mania in pazienti con diagnosi di disturbo bipolare. È costituita da 11 item (quattro dei quali con un punteggio da 0 a 8 [irritabilità, linguaggio, ideazione, comportamento distruttivo aggressivo] ed i rimanenti sette con un punteggio da 0 a 4. I punteggi sono basati sulle risposte del paziente stesso in combinazione con le osservazioni del medico. Il punteggio normale atteso è ≤20.

*****HDRS (Hamilton Depression Rating Scale):** scala che indaga 21 diverse aree che sono determinanti per la valutazione dello stato depressivo del soggetto. Le aree sono: umore depresso, senso di colpa, idee di suicidio, insonnia iniziale, insonnia intermedia, insonnia prolungata, lavoro e interessi, rallentamento di pensiero e parole, agitazione, ansia di origine psichica, ansia di origine somatica, sintomi somatici gastrointestinali, sintomi somatici generali, sintomi genitali, ipocondria, introspezione, perdita di peso, variazione diurna della sintomatologia, depersonalizzazione, sintomatologia paranoide, sintomatologia ossessiva. Il punteggio totale, è calcolato sommando i punti (da 0 a 4), di ognuna delle 21 aree indagate. Il punteggio così ottenuto, è indice di una possibile depressione se è compreso tra 10 e 15 punti, di una depressione lieve se è compreso tra 16 e 25 punti, di depressione moderata se è compreso tra 26 e 28 punti, e di depressione grave se è maggiore di 28 punti.

******CDRS (Children's Depression Rating Scale):** è una scala utilizzata per determinare la severità della depressione in bambini da 6 ai 12 anni di età. La scala deriva dalla HDRS ed è costituita da 16 item ad ognuno dei quali viene assegnato un punteggio di 3, 4, 5 e 6; un punteggio di 15 sulla scala CDRS è equivalente ad un punteggio di 0 sulla scala HDRS.

*******Inventory of Depressive Symptomatology:** scala per la valutazione della depressione, formulata in due versioni una di auto (Self Rated) ed una di etero (Clinician Rated) valutazione, composta da 28 o 30 item.

Rischio di mortalità correlato ai diversi antipsicotici in pazienti affetti da demenza

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Negli Stati Uniti, non tutti i farmaci per il trattamento dei sintomi neuropsichiatrici della demenza sono approvati dalla Food and Drug Administration (FDA). Tuttavia, è comune l'uso *off-label* degli antipsicotici atipici. Nell'aprile del 2005, la FDA ha emanato un *warning* in merito ad un maggior rischio di mortalità associato all'uso degli antipsicotici atipici per il trattamento dei disturbi comportamentali nei pazienti affetti da demenza, a cui è seguito, nel 2008, un secondo *warning*, che sottolineava lo stesso rischio ma correlato agli antipsicotici convenzionali. Ad oggi, vi sono scarse evidenze in merito al rischio di mortalità associato ai differenti antipsicotici nei pazienti affetti da demenza, poiché mancano studi di confronto su larga scala tra i singoli antipsicotici.

Lo studio, di coorte retrospettivo, ha esaminato in un *follow-up* di 6 mesi il rischio di mortalità in pazienti non ospedalizzati affetti da demenza associato agli antipsicotici più comunemente utilizzati (risperidone, olanzapina, quetiapina e aloperidolo) in confronto ad un trattamento con farmaci non antipsicotici, come acido valproico e derivati.

Lo studio di coorte è stato condotto estrapolando i dati dai registri nazionali del *Veterans Affairs Ann Arbor Health Care System* degli Stati Uniti, nel decennio 1998-2008. Sono stati inclusi i pazienti di età ≥ 65 anni, con diagnosi di demenza e che avevano cominciato ad assumere il farmaco in studio non prima di 12 mesi dall'eventuale esposizione ad altro antipsicotico o anticonvulsivante. Oltre l'87% dei pazienti sono stati trattati in monoterapia durante il *follow-up* di 6 mesi. È stato scelto di restringere il campione ai pazienti in monoterapia, poiché lo *switch* verso un altro farmaco avrebbe potuto mascherare il profilo di rischio del singolo antipsicotico. Il campione finale era costituito da 33.604 pazienti.

I pazienti inclusi erano, inoltre, in trattamento con risperidone, olanzapina, quetiapina e aloperidolo, così come con acido valproico e derivati, quest'ultimi anticonvulsivanti comunemente usati come seconda linea per il trattamento dei sintomi neuropsichiatrici associati a demenza. I pazienti in trattamento con acido valproico e derivati che avevano anche patologie convulsivanti (n=337) sono stati esclusi dalla coorte.

I dati di mortalità sono stati ottenuti dall'*U.S. National Death Index (National Center for Health Statistics, Hyattsville, Md.)*. Altre variabili erano: età, sesso, origine etnica, stato civile e indicatori di comorbidità psichiatriche e mediche (*Charlson comorbidities index*). Poiché il delirio si manifesta spesso nei pazienti affetti da demenza e gli antipsicotici sono spesso prescritti per tale manifestazione, è stata valutata anche la diagnosi di delirio al tempo della prescrizione.

È stata effettuata un'analisi *intent-to-treat* e di esposizione per un *follow-up* di 180 giorni o fino al decesso. Per ogni farmaco, la mortalità è stata calcolata per 100 anni-persona. Inoltre, una varietà di approcci sono stati utilizzati per eliminare potenziali *bias* di selezione. Inizialmente, è stata eseguita un'analisi multivariata; successivamente, è stato applicato un metodo basato sul *propensity*-pesato e *propensity*-stratificato al fine di ottenere, in entrambi i casi, i *propensity scores*. L'analisi *propensity*-pesata ha stimato l'*Hazard Ratio* (HR) mediante l'impiego del modello di regressioni di Cox. Nell'analisi *propensity*-stratificata, sono stati effettuati confronti tra coppie di farmaci, dove ciascun farmaco era confrontato con il risperidone. Anche in questo modello, per ogni coppia a confronto, sono stati calcolati i *propensity scores* usando la regressione logistica e sono stati calcolati gli HR mediante l'impiego del modello di regressioni di Cox. Analisi secondarie hanno riguardato la valutazione dei *setting* sia psichiatrici che non e un aggiustamento per dosaggio, standardizzando in base alla dose equivalente di aloperidolo.

Poiché si è deciso di includere solo i pazienti in monoterapia, per confermare che i dati ottenuti non fossero affetti da *bias* di selezione, è stata eseguita anche un'analisi *intent-to-treat* con l'inclusione dei pazienti che erano passati ad altro farmaco o avevano aumentato il dosaggio del farmaco iniziale.

Dai risultati ottenuti è emerso che gli utilizzatori di aloperidolo erano più anziani e affetti da un quadro patologico peggiore (come evidenziato dai più alti valori del *Charlson comorbidity index*, da una maggiore percentuale di delirio e da un maggior numero di giorni di ricovero negli anni precedenti) rispetto agli utilizzatori degli altri farmaci in studio. Una più alta percentuale di

pazienti afro-americani era trattata con aloperidolo rispetto agli altri farmaci. Inoltre, i pazienti in trattamento con aloperidolo avevano fatto maggiore uso, negli anni antecedenti al nuovo trattamento antipsicotico, di oppioidi o benzodiazepine e meno di antidepressivi. Gli utilizzatori degli altri antipsicotici atipici presentavano, invece, una percentuale simile di comorbidità psichiatriche e mediche, ad eccezione del morbo di Parkinson negli utilizzatori di quetiapina. I pazienti che assumevano acido valproico e derivati erano tendenzialmente più giovani e presentavano più frequentemente disturbo bipolare ed altre patologie psichiatriche rispetto agli utilizzatori degli altri farmaci.

Il dato crudo di mortalità a 6 mesi era del 20% per l'alooperidolo, 12,6% per l'olanzapina, 12,5% per il risperidone, 9,8% per l'acido valproico e derivati e 8,8% per la quetiapina ($\chi^2=294,4$, $df=4$, $p<0,0001$). I dati aggiustati mediante l'analisi multivariata *propensity*-pesata e *propensity*-stratificata sono risultati simili. Il rischio relativo aggiustato ha mostrato che l'alooperidolo è associato ad un rischio di mortalità maggiore, mentre la quetiapina ad un rischio minore. L'acido valproico e derivati hanno, invece, un rischio più alto rispetto alla quetiapina ma più basso rispetto agli altri antipsicotici.

L'analisi dei *setting* ha evidenziato che gli utilizzatori di aloperidolo erano sottoposti ad un maggior numero di visite non psichiatriche (77,6%) in confronto agli utilizzatori degli altri farmaci (52,4%-57,8%). Un'analisi stratificata per luogo di prescrizione ha confermato i risultati dell'analisi principale, ossia aloperidolo con il rischio più alto in entrambi i *setting* (RR in caso di prescrizione non psichiatrica=1,42, 95% IC=1,19-1,70, $p<0,001$; RR in caso di prescrizione psichiatrica=1,41, 95% IC=0,93-2,13, $p=0,1068$) e quetiapina con il rischio più basso (RR in caso di prescrizione non psichiatrica=0,75, 95% IC=0,64-0,88, $p<0,001$; RR in caso di prescrizione psichiatrica=0,71, 95% IC=0,55-0,91, $p=0,006$).

L'analisi aggiustata per dose non ha incluso i pazienti che assumevano antipsicotici ($n=3613$) o acido valproico e derivati solo al bisogno. La maggioranza dei pazienti (81,6%) ha ricevuto, all'inizio del trattamento, dosi giornaliere equivalenti di aloperidolo $<1,5$ mg, il 5,4% ≥ 3 mg e il 13,0% dosi comprese tra 1,5 e 3 mg. La stima del RR aggiustato per la dose era in linea con l'analisi principale. Sono stati, inoltre, stimati eventuali cambiamenti nel rischio di mortalità nel corso del tempo di osservazione. È stato valutato che tale rischio era di 1,5 volte più alto nei primi 120 giorni rispetto ai successivi 60 giorni per tutti i farmaci in studio, fatta eccezione per l'alooperidolo. Il rischio per l'alooperidolo era, infatti, maggiore nei primi 30 giorni (RR=2,24 in confronto al risperidone tra 150-180 giorni, $p<0,001$), per poi ridursi significativamente senza più alcuna differenza tra i 90-120 giorni (RR=1,11 in confronto al risperidone tra 150-180 giorni, $p=0,65$). Il numero di giorni di esposizione era significativamente inferiore per l'alooperidolo rispetto agli altri farmaci (tempo medio=60 giorni per l'alooperidolo in confronto a ≥ 111 giorni per gli altri farmaci). Il RR tra olanzapina e risperidone e tra acido valproico/derivati e risperidone non era significativamente differente in tutto il periodo di studio. Il rischio per la quetiapina era decisamente più basso rispetto al risperidone con un valore di 0,67 tra 0-30 giorni ($p<0,001$), 0,76 tra 30-60 giorni ($p<0,01$), 0,74 tra 60-90 giorni ($p=0,02$) e 0,72 tra 90-120 giorni ($p=0,02$). Dopo 120 giorni, non vi erano differenze significative tra i vari farmaci.

Al fine di comprendere meglio le differenze nel rischio di mortalità tra i vari farmaci, sono state eseguite altre due analisi di sensibilità. Nella prima si è valutato se una più ampia proporzione di pazienti affetti da morbo di Parkinson nel gruppo di pazienti in trattamento con quetiapina potesse determinare un più basso rischio di mortalità. Nei pazienti con Parkinson e trattati con quetiapina vi era la tendenza ad assumere un dosaggio più basso di farmaco rispetto ai pazienti non parkinsoniani. Tuttavia, l'analisi aggiustata per covariate ha rivelato che i pazienti con Parkinson avevano una più alta mortalità rispetto ai pazienti non parkinsoniani nella coorte con quetiapina (RR=1,39, 95% IC=1,18-1,64, $p<0,001$).

Nella seconda analisi, si è valutato il ruolo dell'alooperidolo in quanto associato al più alto rischio di mortalità. A tal fine sono stati messi a confronto gli utilizzatori di aloperidolo ($n=1056$) con quelli di risperidone ($n=1691$), confrontando ogni paziente trattato con aloperidolo con più di 2 pazienti trattati con risperidone. È emerso che il rischio di mortalità è maggiore negli utilizzatori di aloperidolo rispetto a quelli con risperidone (analisi di esposizione: RR=1,45, $p=0,06$; analisi *intent-to treat*: RR=1,57, $p<0,001$).

Infine, un'analisi *intent-to-treat*, che ha incluso anche i pazienti che sono passati ad altro antipsicotico ($n=38\ 617$), non ha mostrato differenze rispetto all'analisi principale: il rischio di mortalità aggiustato per covariate è maggiore per gli utilizzatori di aloperidolo (RR=1,50, 95%

IC=1,35-1,67), seguito da olanzapina (RR=1,02, 95% IC=0,92-1,12), risperidone (farmaco di confronto), acido valproico/derivati (RR=0,95, 95% IC=0,82-1,10) e quetiapina (RR=0,76, 95% IC=0,70-0,82).

In gran parte delle analisi eseguite, sono state evidenziate differenze costanti nel rischio di mortalità tra i vari antipsicotici. Il rischio di mortalità è maggiore per l'aloiperidolo; per l'acido valproico e derivati è risultato maggiore rispetto alla quetiapina, ma non differisce da quello per il risperidone e l'olanzapina. Sebbene l'uso dell'acido valproico e derivati rappresenti un'alternativa rispetto agli antipsicotici per il trattamento dei sintomi neuropsichiatrici nei pazienti affetti da demenza, anch'esso potrebbe non essere esente da rischi.

Nell'editoriale di accompagnamento, Corbett e Ballard sottolineano che lo studio di Coorte di Kales et al. fornisce nuove ed importanti conoscenze in merito alle differenze nel rischio di mortalità tra i singoli antipsicotici per il trattamento dei sintomi comportamentali nei pazienti affetti da demenza. Sebbene alcuni studi suggeriscano che l'aloiperidolo possa determinare un rischio maggiore rispetto agli antipsicotici atipici, lo studio condotto da Kales et al. è tra i pochi che ha eseguito un confronto sistematico del rischio tra i vari farmaci. Inoltre, il disegno dello studio è tale da eliminare molti potenziali fattori di confondimento. Un'altra importante considerazione, secondo l'editoriale, riguarda il bilancio tra efficacia e sicurezza. Kales et al. hanno dichiarato che la quetiapina è l'antipsicotico associato al minor rischio di mortalità. Tuttavia, i trial clinici non hanno dimostrato la sua efficacia nella pratica clinica per il trattamento di agitazione, aggressione e psicosi. Le migliori evidenze sull'efficacia riguardano il risperidone mentre, sebbene vi siano scarse evidenze, il livello è analogo tra aripiprazolo, olanzapina e aloiperidolo. Alla luce di ciò, dai dati di sicurezza dello studio di Kales et al. e dai dati di efficacia dei trial clinici emerge che il risperidone e l'olanzapina rappresentano la miglior scelta basata sulle evidenze. Altro aspetto importante è indirizzare in modo adeguato il trattamento e le cure al fine di ridurre il rischio di mortalità quando l'antipsicotico è prescritto in maniera appropriata. Una meta-analisi ha, infatti, evidenziato che una significativa incidenza di sedazione, infezioni respiratorie e disidratazione sono fattori che possono influire sul rischio di mortalità e vanno tenuti sotto controllo. Lo studio di Kales et al. fornisce, quindi, dati importanti per una migliore comprensione dell'uso clinico ottimale e più sicuro degli antipsicotici.

Parole chiave: rischio di mortalità, antipsicotici, demenza.

Conflitti d'interesse: Un autore ha ricevuto finanziamenti da diverse case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Kales HC, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(1):71-9.

Corbett A, Ballard C. Antipsychotics and mortality in dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(1):7-9.

Valutazione di più di 1000 dispositivi di conduzione ossea per apparecchi acustici: reazioni cutanee e durata dell'impianto

A cura del Dott. Dario Botti

Dall'entrata in commercio di dispositivi di conduzione ossea per apparecchi acustici (BCD) le procedure chirurgiche per l'impianto sono migliorate notevolmente. In generale, le migliorie si sono tradotte nel fornire un'area depilata attorno al sito d'innesto e ridurre al massimo l'insero sottocutaneo. Entrambi questi accorgimenti hanno avuto lo scopo di raggiungere una migliore e più sicura aderenza della pelle al tessuto osseo, che contribuisce a ridurre il movimento della pelle intorno all'impianto e la reazione tissutale attorno ai lembi del *device* che combaciano con la pelle. Il tutto motivato dal fatto che molte reazioni cutanee possono essere trattate con esiti positivi, ma reazioni più severe hanno un esito più grave, come ipercheratosi, estrusione dell'impianto o infezioni croniche della ferita. Si sono verificati anche problematiche post-chirurgiche come cheloidi permanenti, dolore persistente e mancata funzionalità dell'impianto.

A seconda del centro chirurgico e della durata del *follow-up*, le percentuali di mancato funzionamento dell'impianto negli adulti sono state fra 3,5% e 17,4%. Nei bambini, si sono avute percentuali fra il 5,% e il 26%.

Nella zona di Nijmegen, in Olanda, il primo impianto con chirurgia BCD è stato effettuato nel giugno del 1988, e alla fine del 2007 sono stati eseguiti 1132 impianti a 970 pazienti diversi. Questo volume di pazienti ha permesso l'identificazione di vari gruppi e di comparare gli esiti di questa tecnica.

L'età è stata definita all'atto del primo intervento: sono stati quindi definiti 3 gruppi: bambini fino a 16 anni (n=145), adulti da 16 a 65 anni (n=793) e adulti con più di 65 anni (n=194). Il *loading time* è stato definito come il tempo intercorso fra il posizionamento dell'impianto e l'inserimento del processore per il suono.

La popolazione è stata suddivisa in 4 gruppi: posizionamento fra 3 e 5 settimane (n=88), fra 6 e 8 settimane (n=567), fra 9 e 11 settimane (n=203) e dopo 12 settimane (n=228). In genere sono state necessarie 2 visite fra l'impianto e l'inserimento del processore per il suono per valutare il processo della guarigione.

Il *follow-up* medio è stato 3,6 anni. Durante questo periodo d'osservazione sono state effettuate 7415 visite per tutti i 1132 impianti. Un'analisi statistica ha riportato che le reazioni cutanee sono significativamente più frequenti nei bambini (in media 0.31; SD, 0.58) rispetto agli adulti (in media 0.19; SD, 0.30) e agli anziani (in media 0.15; SD, 0.35). In più è stato visto che le reazioni cutanee più severe (scala di Holgers maggiore o uguale a 2) sono state significativamente più numerose nel gruppo dei bambini (in media 0.14; SD, 0.4) rispetto agli adulti (in media 0.05; SD, 0.16), ma non agli anziani (0.16; SD, 0.20).

Un totale di 94 impianti (8,3%) non hanno funzionato o sono stati rimossi selettivamente: la maggior parte a 12 mesi dall'impianto (56%). Sono stati rimossi 22 impianti nei bambini (15,2%), che avevano un'età media di 11 anni; nel gruppo degli adulti 58 impianti (7,3%) e 14 impianti (7%) negli anziani. Il mancato funzionamento spontaneo è stata la prima causa di rimozione dell'impianto, mentre un trauma è stata la seconda causa più comune, sia fra i bambini che fra gli anziani. Nel gruppo degli adulti la seconda causa più comune è stata un'infezione o la mancata osteointegrazione.

In 68 (6,6%) dei 1132 impianti è stata necessaria almeno una chirurgia di revisione del sito d'impianto. Inoltre, anche una chirurgia di revisione dei tessuti molli è stata necessaria per 89 casi (7,8%). Altre indicazioni per un nuovo intervento sono state il posizionamento di un nuovo sistema di appoggio - 12 casi - e l'esplorazione del sito d'impianto (in caso di dolore e di problematiche relative alla cicatrizzazione) - 7 casi -. Si è ricorsi a una chirurgia ricostruttiva dei tessuti molli relativamente più spesso nei bambini (11%) che negli adulti (8,7%) e negli anziani (2%).

Questo articolo presenta gli esiti di più di 1000 interventi percutanei per l'inserimento di un *device* di conduzione ossea per apparecchi acustici, con un *follow-up* massimo fino a 20 anni dall'intervento.

La tecnica d'incisione lineare è stata la più utilizzata negli ultimi 15 anni e ha dimostrato degli ottimi risultati.

Gli esiti dello studio indicano che complicanze massive sono rare: nel 95,5% dei casi non ci sono state reazioni avverse dei tessuti molli. I bambini sembrano essere più vulnerabili a queste reazioni avverse. Il tasso di fallimento dell'impianto è stato riscontrato nell'8,3% della popolazione e sia il gruppo dei bambini che i pazienti con ritardo mentale sono più vulnerabili a questa casistica. Questi risultati sono molto importanti perché dimostrano come queste categorie di pazienti debbano essere sottoposte a visite e medicazioni più frequenti rispetto alle altre, oltre alla necessità di fornire un supporto più stretto alla pulizia regolare dell'impianto. Nonostante ciò i benefici della terapia riabilitativa ottenuta dall'applicazione dell'impianto BCD in questi 2 gruppi più critici giustificano le complicanze riscontrate.

La tecnica chirurgica di incisione lineare permette una guarigione della ferita più rapida e supportano la possibilità di un'applicazione precoce del processore del suono.
Un'analisi più frequente dell'impianto sarebbe utile in un futuro prossimo per maggiori indagini

relative a questa tecnica.

Parole chiave: Protesi acustiche, impianti osteo-integrati, reazioni cutanee, mancato funzionamento dell'impianto.

Riferimenti bibliografici

Dune ACJ et al. Assessment of More Than 1,000 Implanted Percutaneous Bone Conduction Devices: Skin Reactions and Implant Survival. *Otol Neurotol.* 2012 33:192-8.

La scala di Holgers è una scala di valutazione per patologie cutanee descritta dal dermatologo danese Holger Haxthausen all'inizio del '900, divisa in 5 stadi, da 0 a 4, dove 4 corrisponde ad un grado più severo di reazione cutanea.

Un nuovo approccio per la sostituzione dei cardioversori-defibrillatori impiantabili: è tempo di cambiamenti

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Il *perspective* del NEJM affronta la problematica della decisione clinica di sostituire un cardioversore-defibrillatore impiantabile (ICD) a fronte delle evidenze disponibili.

Gli autori, tutti Americani, esaminano tutte le criticità della scelta: gli aspetti clinici e personali del paziente e la loro integrazione nella pratica.

Innanzitutto viene sottolineato come, sebbene gli ICD siano dei salvavita per alcuni pazienti, la valutazione degli aspetti clinici e etici pone numerose problematiche. Come esempio viene riportato il caso dei pazienti di età ≥ 80 anni con demenza di grado lieve ma progressiva che hanno avuto un ICD in prevenzione primaria con un generatore esaurito mai stato autorizzato in modo appropriato. Questi pazienti sono spesso rinviati a sostituzione dell'ICD a fronte però di scarse evidenze di una completa informazione sui rischi, sui benefici attesi, e sui traguardi complessivi di guarigione.

Ci sono diverse importanti opportunità e ostacoli nel rendere la sostituzione dell'ICD un processo più deliberante.

In primis, i dati clinici per pazienti che richiedono la sostituzione dell'ICD dovrebbero essere rivalutati. Durante una media di 5 anni con un ICD, lo stato di salute dei pazienti potrebbe evolvere in modo da influenzare le decisioni di sostituzione. Informazioni che riguardino la progressione dei problemi cardiovascolari e non cardiovascolari sottostanti, comprese condizioni coesistenti cruciali che possono attenuare i benefici della terapia ICD, quali la malattia renale, dovrebbero essere considerati. Le linee guida per un'iniziale impianto ICD affermano che i pazienti devono avere una aspettativa di sopravvivenza di almeno 1 anno con una qualità di vita ragionevole e lo stesso dovrebbe valere per raccomandare la sostituzione.

In secondo luogo le esperienze dei pazienti che vivono con un dispositivo potrebbero influenzare la loro opinione sulla sostituzione. Molti pazienti potrebbero andare incontro a complicazioni della terapia con dispositivi, incluso shock inappropriato, e la sostituzione dell'ICD stesso espone il paziente ad un 5% di rischio aggiuntivo di complicazioni maggiori. Dopo diversi anni di vita con un ICD, ci si può ragionevolmente aspettare che i pazienti considerino queste esperienze nel valutare terapie successive.

In terzo luogo, per molti pazienti variazioni nella valutazione e nelle preferenze rispetto al primo impianto potrebbero far cambiare il bilancio rischio/beneficio. Ad esempio, l'insufficienza cardiaca progressiva o la malattia renale terminale con molte ospedalizzazioni potrebbe variare la percezione del paziente sulla morte improvvisa rispetto ad altri esiti possibili quali la morte per disfunzione sistolica terminale.

In aggiunta a queste considerazioni bisogna tener presente che i pazienti spesso vengono seguiti da diversi medici: medici di base, geriatri, cardiologi generali, specialisti nell'insufficienza cardiaca e elettrofisiologi cardiaci, a cui spesso si aggiungono ancora pneumologi, nefrologi e oncologi. Questa frammentazione potrebbe tradursi in una

deresponsabilizzazione dei medici nell'identificare le ragioni per evitare una procedura potenzialmente inutile e costosa. Il medico che pratica l'impianto sembrerebbe la figura migliore, tuttavia quest'ultimo non sempre è nella posizione necessaria a capire la prognosi, la qualità della vita e i risultati finali per il paziente.

Gli autori analizzano poi il problema prendendo in considerazione il sistema sanitario. Essendo tutti Americani, effettuano una valutazione sulla base del loro sistema sanitario *fee-for-service* dove ci sono pochi incentivi per i medici a declinare la sostituzione di un ICD o per sostituire questo con un pacemaker in quei pazienti ancora eleggibili. La paura di perdere i pazienti a loro inviati potrebbe ulteriormente scoraggiare i medici a prendere scelte simili.

Non deve essere neanche dimenticata la posizione di alcuni medici che potrebbero considerare la non sostituzione come suicidio assistito o eutanasia rispetto ad un consenso scritto che chiaramente rifiuta tali possibilità.

L'ultimo aspetto preso in considerazione dagli autori è la mancanza di dati empirici sugli *outcome* dopo sostituzione dell'ICD che permettano di sviluppare raccomandazioni ferme per guidare la scelta dei medici. In assenza di queste linee guida i medici potrebbero non sentirsi sicuri di identificare quali pazienti non trarrebbero benefici dalla procedura di sostituzione e potrebbero anche sentirsi vulnerabili dal punto di vista legale per non aver sostituito l'ICD se successivamente il paziente muore di aritmia.

Gli autori quindi propongono che i medici che impiantano l'ICD assumano il comando nell'arruolare e formare i medici di base, i cardiologi generali, e altri specialisti sull'appropriatezza della sostituzione dell'ICD. Inoltre, sottolineano come i pazienti e i familiari dovrebbero essere messi al corrente che la sostituzione non è obbligatoria e che queste discussioni vadano effettuate al primo impianto e poi prima dell'eventuale sostituzione. Infine, si auspica che ci sia una spinta verso lo studio degli *outcome* dopo sostituzione dell'ICD, inclusa l'analisi costo-efficacia, al fine di sviluppare linee-guida basate sull'evidenza.

Conflitto di interesse: nessuno.

Parole chiave: dispositivi medici, sostituzione dell'ICD, *perspective*.

Riferimento bibliografico:

Kramer DB et al., Time for a change--a new approach to ICD replacement. N Engl J Med. 2012;366 :291-3.

Uso del test HEMOCLOT inibitore diretto di trombina per determinare le concentrazioni plasmatiche di dabigatran

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Il dabigatran etesilato (Pradaxa; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germania), profarmaco ad uso orale che viene rapidamente convertito in dabigatran, un inibitore diretto della trombina (DTI), presenta un profilo farmacocinetico e farmacodinamico prevedibile che lo rende una valida alternativa a terapie anticoagulanti convenzionali come il warfarin.

Per monitorare l'efficacia dei farmaci anticoagulanti sono disponibili diversi saggi, che misurano tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), tempo di trombina (TT), tempo di coagulazione attivato (ACT) o tempo di ecarina (ECT) ma non tutti questi test sono appropriati con tutte le terapie anticoagulanti. Ad esempio il test del TT può fornire una misura diretta degli effetti anticoagulanti del dabigatran ma essere troppo sensibile per la misura dei livelli di dabigatran in situazioni di emergenza o sovradosaggio. Il test HEMOCLOT (HYPHEN BioMed, Francia) DTI può essere impiegato per misurare gli effetti farmacodinamici del dabigatran; è sufficientemente sensibile dal momento che il campione viene diluito in soluzione di NaCl (0,15 moli/l) ed addizionato di α -trombina umana altamente purificata, in concentrazioni costanti, fino all'inizio della coagulazione. La diluizione del campione previene di ottenere una sensibilità esagerata della risposta del test, come avviene

col saggio del TT. Inoltre il Test HEMOCLOT è già stato ampiamente utilizzato con altri DTI come l'irudina e l'argatroban

Scopo del presente studio è stato i) valutare l'appropriatezza del test HEMOCLOT DTI per la determinazione del tempo di coagulazione del plasma in pazienti in terapia con dabigatran etesilato, e ii) studiare la possibilità di impiegare soluzioni di dabigatran liofilizzato e ricostituito come standard di calibrazione e campioni per il controllo di qualità in questo test.

L'appropriatezza del test HEMOCLOT DTI è stata determinata presso i laboratori *Drug Metabolism and Pharmacokinetics della Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG*, usando campioni di plasma addizionati di citrato e contenenti dabigatran a concentrazioni crescenti (50-4000 nmol/l; 23,58-1886 ng/ml) al fine verificare: linearità della curva di calibrazione, precisione intra-saggio e inter-saggio, accuratezza, limite di rilevabilità e minima concentrazione rilevabile, stabilità del campione se conservato per 24 ore a temperatura ambiente o a 4° C. In parallelo, si è esaminata la stabilità di soluzioni di dabigatran liofilizzato e ricostituito, in plasma e non, mantenute e conservate per 24 ore a temperatura ambiente o a 4° C, oppure dopo 1-4 cicli di congelamento-scongelo. Infine i tempi di coagulazione sono stati misurati utilizzando il coagulometro, CL4 (BehnkElektronik GmbH & Co. KG, Germany). La robustezza della metodica è stata verificata conducendo uno studio di paragone fra due coagulometri il CL4 ed il MC10PLUS (MERLIN medical, Germany), analizzando gli stessi campioni in due laboratorio indipendenti.

La curva di calibrazione del dabigatran per il TT è risultata essere lineare con un R² di 0,99 entro limiti di concentrazione pari a 0-4000 nmol/l (0-1886 ng/ml). Il test di precisione totale per il dabigatran ha presentato un coefficiente di variazione pari a 4,7-12,0%, e quindi inferiore al 15%, limite di accettabilità per la validazione di metodiche bioanalitiche per studi di farmacocinetica. I test di precisione intra-saggio e inter-saggio hanno prodotto coefficienti di variazione, rispettivamente pari a 1,2-3,1% e 4,0-10%. L'accuratezza è stata misurata a tre diverse concentrazioni di dabigatran con deviazioni dalla concentrazione della soluzione campione da -20,7% (100 nmol/l; 47,15 ng/ml) a 5,6% (1500 nmol/l; 707,3 ng/ml). La robustezza del metodo è stata determinata attraverso l'analisi di campioni identici di dabigatran in due laboratori indipendenti dove è stato individuato un bias medio pari a 6,6% nei tempi di coagulazione.

In conclusione il test HEMOCLOT DTI, associato all'impiego di coagulometri semplici ed ampiamente disponibili, è un saggio appropriato per una determinazione accurata dell'attività anticoagulante e per il calcolo delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Pur non essendo stato valutati gli effetti di emolisi o altri fattori (ad esempio sangue lipemico) una preliminare valutazione indica che questi hanno poca influenza sul TT, proprio grazie alla procedura di diluizione (1:8) del campione prima della sottomissione al test.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di essere dipendenti di Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.

Parole chiave: dabigatran, tempo di trombina, coagulometri.

Riferimento bibliografico

Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23:138-43.



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.

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 Serena Bodei (Università di Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org

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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
