



## Newsletter numero 104 del 01.07.2012

**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

- Fattori predittivi dell' "effetto placebo" in adulti affetti da Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività (ADHD): risultati di 2 studi clinici randomizzati con metilfenidato vs placebo
- Effetto dell'integrazione di acidi grassi polinsaturi a lunga catena nel latte artificiale sullo sviluppo intellettuale del bambino: una meta-analisi
- Lo zinco come trattamento adiuvante in lattanti dell'età di 7-120 giorni probabilmente affetti da infezioni batteriche gravi: un trial controllato con placebo, randomizzato e in doppio cieco.
- Uso di pioglitazone e rischio di cancro alla vescica nei soggetti con diabete di tipo II: studio caso-controllo nested
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, venlafaxina e duloxetina sono associati a morbidità ospedaliera ma non a sanguinamento o mortalità tardiva post intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico.
- Esposizione a breve termine ad antidepressivi e rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso tra pazienti anziani
- L'aspirina per la prevenzione delle recidive del tromboembolismo venoso: studio warfarin and aspirin (WARFASA)

### **- Dispositivi medici in Evidenza -**

- Valutazione di protocolli per l'infusione di insulina in un reparto d'intervento per pazienti acuti
- Il processo di revisione dei dispositivi medici nei bambini: una revisione per i clinici

**Fattori predittivi dell' "effetto placebo" in adulti affetti da Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività (ADHD): risultati di 2 studi clinici randomizzati con metilfenidato vs placebo**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Negli ultimi anni, l'interesse scientifico per l' "effetto placebo" è cresciuto a causa del fallimento di molti studi clinici volti a differenziare il placebo dal trattamento attivo nella terapia del dolore, ansia e depressione. Il ruolo dell'effetto placebo in patologie psichiatriche è ancora poco conosciuto; sull'effetto placebo influiscono, infatti, molte condizioni psicologiche, quali credenze, fede e speranza. Molto spesso l'effetto placebo è dovuto ad un profondo desiderio del paziente di sentirsi meglio o ad un inconscio desiderio di compiacere il medico rispondendo in maniera "corretta" alle domande che gli vengono poste. Recentemente le evidenze scientifiche hanno fornito anche una spiegazione neurobiologica che potrebbe essere alla base dell'effetto placebo stabilendo, in particolare, che i circuiti cerebrali della gratificazione giocano un ruolo importante nelle aspettative che il paziente nutre nei confronti del farmaco e del beneficio che quest'ultimo può apportare.

Studi empirici e una revisione della letteratura hanno mostrato che vi sono scarse evidenze secondo cui il trattamento con placebo può produrre significativi cambiamenti nel comportamento e nelle funzioni cognitive dei bambini affetti da disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività (ADHD, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*). Tuttavia, tale revisione suggerisce anche che gli adulti, se credono che abbia ricevuto un farmaco, tendono ad osservare nel bambino un miglioramento ed attribuiscono così un giudizio positivo al trattamento medico, anche se nessun farmaco attivo è stato somministrato. Negli adulti affetti da ADHD, la risposta al placebo varia ampiamente anche se, applicando la scala di valutazione *Conners' Adult ADHD Rating Scales\** (versione breve: CAARS:O-SV) che va da 6,0 a 10,4 punti, sembra sia maggiormente correlata ad un miglioramento della sintomatologia. Contrariamente alle evidenze disponibili nei bambini, sono ancora limitate le informazioni su eventuali fattori predittivi all'effetto placebo negli adulti affetti da ADHD.

Questo studio ha analizzato i dati derivanti da 2 ampi studi randomizzati e controllati condotti su pazienti adulti affetti da ADHD in trattamento con una formulazione orale a rilascio osmotico (*osmotic-release oral system*, OROS) di metilfenidato vs placebo, per descrivere l'andamento nel tempo della risposta al placebo ed esaminando, inoltre, eventuali fattori predittivi.

Il disegno dello studio prevedeva un'analisi *post hoc* dei dati derivanti dai due bracci di pazienti trattati con placebo nei 2 studi clinici suddetti: LAMDA-I, condotto in 51 sedi diverse di 13 Paesi europei da 2005 al 2006 e LAMDA-II, condotto in 42 sedi diverse di 11 Paesi europei dal 2008 al 2009. I partecipanti eleggibili ad entrambi gli studi dovevano avere un'età compresa tra 18-65 anni e dovevano essere affetti da ADHD, in accordo con i criteri stabiliti dal *DSM-IV*, e con un decorso cronico della sintomatologia dall'infanzia all'età adulta, con alcuni sintomi insorti prima dei 7 anni d'età e con uno score  $\geq 24$  alla valutazione con la scala CAARS:O-SV.

Dopo un periodo di *washout* di 4 settimane, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere il trattamento per 5 settimane in LAMDA-I (18, 36, 72 mg di metilfenidato OROS o placebo [1:1:1]) o per 13 settimane in LAMDA-II (54, 72 mg di metilfenidato OROS o placebo [1:1:1]). Tutti i trattamenti (incluso il placebo) sono stati somministrati sottoforma di 2 capsule al giorno. In entrambi gli studi, l'*endpoint* primario di efficacia era basato sul valore della scala CAARS:O-SV, quello secondario sulla CAARS auto-riferita (CAARS:S-S).

Per l'analisi è stata presa in considerazione come variabile dipendente, ogni variazione dal basale dello score sulla scala CAARS:O-SV per i soggetti assuntori di placebo. Come variabili indipendenti erano inclusi: punteggio totale al basale calcolato con la scala CAARS:O-SV, prima assunzione del farmaco (si/no), paese, sesso, età, età alla quale è stata diagnosticata l'ADHD, precedenti episodi d'ansia, precedente abuso di droghe o alcol, aderenza al trattamento, livello d'istruzione, stato occupazionale (si/no) e storia familiare di ADHD.

In totale, i soggetti trattati con placebo che avevano registrato un miglioramento in termini di efficacia al trattamento rispetto al basale erano 95 e 97 rispettivamente in LAMDA-I e LAMDA-II. Nello studio LAMDA-I, la variazione media  $\pm$  SD dello score nella scala CAARS:O-SV rispetto al basale era di  $-7,6 \pm 9,9$  nei soggetti trattati con placebo in confronto a  $-11,9 \pm 10,5$  nei

pazienti che avevano assunto il trattamento attivo (metilfenidato OROS). Nel complesso, il 27,4% dei soggetti trattati con placebo ha presentato una riduzione dello *score* CAARS:O-SV  $\geq 30\%$  e, quindi, un miglioramento. Nello studio LAMDA-II, la variazione media  $\pm$  SD dello *score* nella scala CAARS:O-SV rispetto al basale era di  $-10,4 \pm 11,0$  nei soggetti trattati con placebo in confronto a  $12,5 \pm 10,4$  e  $15,7 \pm 10,8$  nei pazienti che avevano assunto i due dosaggi del trattamento attivo. Nel complesso, il 45,4% dei soggetti trattati con placebo ha presentato un miglioramento con uno *score* CAARS:O-SV  $\geq 30\%$ . In entrambi gli studi, la maggiore differenza di risposta tra il placebo e il metilfenidato si è osservata durante le prime fasi del trattamento (nella prima settimana in LAMDA-I e tra la prima e la terza settimana in LAMDA-II) e tale differenza è rimasta costante nel corso dello studio. Nel complesso, la risposta al placebo è risultata stabile nel tempo e simile, anche se inferiore, a quella osservata nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento farmacologico.

Sono stati, inoltre, valutati alcuni potenziali fattori che potrebbero aver inciso sull'effetto placebo, quali la gravità al basale della sintomatologia, il livello di istruzione, l'età, il tempo intercorso dalla diagnosi di ADHD e la storia familiare di ADHD. Per quanto riguarda la gravità della sintomatologia all'inizio del trattamento, in entrambi gli studi, i soggetti trattati con placebo con un alto *score* CAARS:O-SV al basale hanno manifestato un miglioramento rispetto a quelli con un iniziale *score* basso. In LAMDA-I, un basso livello di istruzione sembra aver influito in maniera significativa sulla variazione dello *score* CAARS:O-SV con un miglioramento nei soggetti trattati con placebo. In LAMDA-II, tale fattore non è stato associato ad alcuna variazione dello *score*. In LAMDA-II, l'età è risultata, invece, un importante fattore predittivo, con un miglioramento dello *score* CAARS:O-SV nei soggetti più anziani trattati con placebo. Un risultato opposto è stato ottenuto in LAMDA-I, con un *trend* non significativo ( $p = 0,066$ ) verso un miglioramento nei soggetti trattati con placebo di età più giovane. In LAMDA-II, i pazienti con diagnosi di ADHD da più lungo tempo hanno manifestato un minor effetto placebo, ma tale risultato non è stato osservato in LAMDA-I. Infine, in LAMDA-II, vi era un *trend* non significativo per un miglioramento più evidente nei soggetti con storia familiare di ADHD ( $p = 0,076$ ).

I risultati dello studio suggeriscono che l'effetto placebo nei pazienti adulti affetti da ADHD si manifesta in maniera stabile e simile, seppur di minore entità, a quello che si osserva nei soggetti che hanno ricevuto il trattamento attivo. Possibili predittori della risposta placebo includono una maggior severità dei sintomi di ADHD, giovane età, intervallo di tempo ridotto tra la diagnosi ed il trattamento ed un basso livello di istruzione.

I maggiori benefici del trattamento con metilfenidato OROS sono stati osservati durante le prime settimane, dopodiché la risposta al trattamento si è stabilizzata per il restante periodo di tempo. Poiché è stato osservato un miglioramento, nel tempo, dello *score* CAARS:O-SV nei pazienti che hanno ricevuto il placebo, è possibile che questo risultato sia correlato all'interruzione nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente al trattamento con placebo, mostrando una risposta al placebo artificialmente alta, soprattutto nelle fasi tardive dello studio. Gli autori dello studio hanno evidenziato, inoltre, che la risposta al placebo differisce nei due studi, LAMDA-I ed LAMDA-II, sia in termini di variazione del punteggio CAARS:O-SV che di percentuale di soggetti che raggiungono un incremento dello *score*  $\geq 30\%$  nella scala CAARS:O-SV. Nello studio LAMDA-II è stato osservato un maggior effetto placebo, dovuto probabilmente alla più lunga durata dello studio, in quanto i pazienti che non rispondono al trattamento sono più propensi a proseguire uno studio a breve termine che a lungo termine. La minore risposta al placebo nello studio LAMDA-I potrebbe anche essere associata ad un'estensione in aperto dello studio, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto una dose ottimale di metilfenidato OROS. Pertanto, i pazienti avevano una motivazione in più per non abbandonare lo studio. Un altro dato importante che potrebbe giustificare un maggior effetto placebo è il numero di sedi in cui viene condotto uno studio: gli studi LAMDA-I e LAMDA-II sono stati condotti rispettivamente in 51 e 42 sedi e questa differenza avrebbe dovuto causare un incremento della risposta al placebo in LAMDA-I. Tuttavia, gli autori hanno sottolineato che si è avuto un maggior effetto placebo in LAMDA-II, dove in realtà il numero di pazienti per sede era maggiore rispetto a LAMDA-I (7,9 vs 6,6). Non è ancora chiaro il ruolo che gioca l'età sull'effetto placebo. In LAMDA-II, i soggetti anziani erano meno responsivi al placebo. L'influenza del livello di istruzione sulla risposta al placebo differisce tra i due studi, mettendo

in evidenza che un livello di istruzione più basso è associato ad un maggiore effetto placebo in LAMDA-I, ma non in LAMDA-II.

L'analisi ha, peraltro, importanti limiti. Innanzitutto, la sua natura *post hoc* e la possibilità che importanti variabili predittive dell'effetto placebo non siano state prese in considerazione (es. tratti distintivi della personalità, misure comportamentali e motivazionali), così come misure oggettive della risposta ad un trattamento (es. valutazione neuropsicologica). L'analisi delle variabili associate all'effetto placebo in pazienti adulti affetti da ADHD suggerisce che una maggiore gravità e la conoscenza della patologia, l'età e il livello di istruzione sono fattori che possono contribuire all'effetto placebo. Ulteriori studi sono, tuttavia, necessari al fine di comprendere meglio l'effetto placebo nei soggetti adulti affetti da ADHD, anche attraverso una meta-analisi di studi randomizzati e controllati.

**Parole chiave:** effetto placebo, ADHD, analisi *post hoc* di RCT.

**Conflitti d'interesse:** Lo studio è stato sponsorizzato da Janssen-Cilag EMEA. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti da diverse case farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:**

Buitelaar JK, et al. Predictors of placebo response in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Data from 2 Randomized Trials of Osmotic-Release Oral System Methylphenidate. J Clin Psychiatry. 2012 June 12. Ehead of print.

**Note**

\* Le scale *Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS™)* misurano la presenza e la severità dei sintomi da ADHD. Le *CAARS:SV* includono items su problemi di memoria e disattenzione, su iperattività, labilità emozionale e impulsività, alterazioni del concetto di sé.

**Effetto dell'integrazione di acidi grassi polinsaturi a lunga catena nel latte artificiale sullo sviluppo intellettuale del bambino: una meta-analisi**

A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

I lattici artificiali presenti in commercio sono arricchiti con acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFAs; *long-chain polyunsaturated fatty acids*) perché si suppone che questi ultimi migliorino lo sviluppo cognitivo del lattante e del bambino. Diversi studi hanno suggerito che i bambini allattati al seno abbiano un quoziente intellettuale superiore rispetto ai loro coetanei nutriti con latte artificiale; è attualmente oggetto di discussione se queste differenze siano dovute alla presenza nel latte materno di elevati livelli di LCPUFAs; questi acidi grassi sono infatti essenziali per mantenere l'integrità delle membrane neuronali e due di essi, l'acido docosaesaenoico (DHA) e l'acido arachidonico (AA), giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo intrauterino e nella crescita durante la prima infanzia. I precursori di questi acidi grassi non possono essere sintetizzati de novo dall'organismo ma devono essere introdotti con la dieta; sebbene il feto possa sintetizzare DHA ed AA dai precursori a partire dalla ventiseiesima settimana di gestazione, la quantità di acidi grassi sintetizzati varia considerevolmente da bambino a bambino fino ad approssimarsi allo zero in alcuni casi. Dopo la nascita questi acidi grassi vengono introdotti con il latte materno.

L'obiettivo della presente meta-analisi è stato quello di verificare se il latte artificiale contenente un supplemento di acidi grassi polinsaturi a lunga catena avesse una reale efficacia sullo sviluppo cognitivo infantile.

La ricerca dei *trial* clinici da includere nello studio è stata effettuata utilizzando i seguenti database: PubMed, PsychInfo e Scopus, utilizzando le seguenti parole chiave: in PubMed "Infant Nutrition o Infant Formula and Fatty Acids Unsaturated"; in PsychInfo "Fatty Acids and Infant Formula" ed in Scopus "Omega-3 and Infant Formula". I criteri di inclusione sono stati: (1) *trial* clinici randomizzati e controllati che paragonassero i lattici con supplemento di LCPUFAs e lattici senza alcun supplemento; (2) l'utilizzo della Bayley Scales of Infant Development (BSID)\* come scala di valutazione per lo sviluppo cognitivo; (3) l'inizio dell'assunzione del latte

artificiale doveva avvenire entro un mese dalla nascita; (4) gli studi dovevano essere pubblicati su riviste *peer-reviewed*. L'*outcome* primario è stato il punteggio totale sulla scala BSID; *outcome* secondari sono stati l'inizio e la durata dell'allattamento artificiale, le dosi e le fonti di LCPUFAs e la qualità metodologica dei *trial*.

Dei 286 studi presi in considerazione, 12 hanno soddisfatto i criteri di inclusione per un totale di 1802 bambini. Due studi hanno riportato un significativo effetto del supplemento di LCPUFAs nel latte sullo sviluppo cognitivo; uno studio ha riportato effetti positivi ma non su tutte le sottoscale della BSID; nove dei dodici *trial* presi in considerazione non hanno mostrato alcun effetto benefico sullo sviluppo cognitivo. La meta-analisi non ha mostrato alcun effetto significativo sullo sviluppo cognitivo nei bambini che avevano assunto latte addizionato con LCPUFAs rispetto a quelli allattati con altro latte (differenza mediana pesata, *weighted mean differences*, WMD=0.75; CI 95%: da -0.48 a 1.98;  $z=1.19$ ,  $p = 0.23$ ). È stata individuata una modesta eterogeneità fra i vari *trial* che non ha tuttavia raggiunto la significatività statistica ( $\chi^2 = 17.86$ ,  $df=11$  [ $P=.08$ ];  $I^2=38\%$ ). Nemmeno la meta regressione ha dimostrato una significativa associazione fra l'effetto misurato e le dimensioni del campione ( $\beta = -0.005$  [95% CI: da -0.019 a 0.010],  $t = -0.7$ ,  $p = 0.51$ ). Il supplemento di LCPUFAs non ha mostrato effetti significativi nemmeno sulle scale mentale e motoria del BSID nell'analisi secondaria.

La presente meta-analisi, che ha valutato 12 *trial* ed oltre 1800 bambini, ha dimostrato che non esiste alcuna associazione statisticamente significativa fra l'assunzione di latte contenente LCPUFAs e un miglioramento dello sviluppo cognitivo in bambini fino ad un anno di età. Questo risultato conferma i dati di altre recenti meta-analisi che non hanno trovato alcun nesso positivo tra l'assunzione di latte con supplementi di LCPUFAs e il miglioramento dello sviluppo cognitivo in neonati prematuri. Questo studio presenta tuttavia dei limiti, dichiarati dagli stessi autori: infatti non sono stati presi in considerazione altri importanti aspetti dello sviluppo, quali ad esempio l'acuità visiva o la funzionalità del sistema immunitario. Inoltre, rimane la possibilità che gli acidi grassi a lunga catena possano influenzare positivamente alcuni effetti del neurosviluppo riscontrabili in età più avanzata, come l'attenzione, la capacità di elaborare informazioni, l'umore od il comportamento. Le dosi di DHA ed AA ed il loro rapporto quantitativo variavano molto nei diversi studi presi in considerazione; le linee guida correnti raccomandano che il supplemento di LCPUFAs nel latte artificiale preveda almeno lo 0.2% di DHA ed una dose uguale o superiore di AA, mantenendo un rapporto di almeno 1:1 ma la meta-regressione non ha permesso di dimostrare alcuna associazione significativa fra le varie dosi ed un possibile miglioramento dello sviluppo cognitivo. Un ulteriore limite della presente meta-analisi è rappresentato dall'utilizzo, nei diversi lavori, di differenti versioni della scala BSID, e dal fatto che questa scala sia nata per valutare ritardi nel neurosviluppo e quindi possa probabilmente essere meno sensibile nell'individuare differenze più sottili nell'abilità cognitiva. Infine, nonostante i *trial* utilizzati fossero nel complesso di buona qualità, non tutti soddisfacevano pienamente i criteri. Probabilmente le ragioni del maggior quoziente intellettivo dei bambini allattati al seno sono da ricercarsi in altri fattori, come il maggior contatto fra madre e figlio.

Non è stato possibile dimostrare un effetto significativo del supplemento di LCPUFAs nel latte artificiale sullo sviluppo cognitivo in età precoce.

Ulteriori studi saranno necessari per stabilire se tali supplementi possano apportare un beneficio per lo sviluppo cognitivo prendendo in considerazione una fascia di età maggiore od altri parametri inerenti il neurosviluppo.

**Parole chiave:** latte artificiale, acidi grassi polinsaturi a lunga catena, sviluppo cognitivo.

**Riferimento bibliografico:** Qawsmi A et al. 2012 Meta-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics*; 129: 1141-1149.

#### Note

\* **BSID (Bayley Scales of Infant Development):** valutano lo sviluppo di neonati e bambini da 1 a 42 mesi d'età; le prove sono suddivise in tre sottoscale in base all'età del bambino. 1) scala mentale, valuta le seguenti abilità: problem-solving, percezione, memoria, attenzione, linguaggio e comunicazione; 2) scala motoria, valuta la qualità del movimento per quanto riguarda motricità fine e grossolana e

l'integrazione percettivo-motoria; 3) scala comportamentale, valuta tre aree principali: orientamento e coinvolgimento nella valutazione, aspetti emotivi, qualità dello sviluppo motorio.

**Lo zinco come trattamento adiuvante in lattanti dell'età di 7-120 giorni probabilmente affetti da infezioni batteriche gravi: un trial controllato con placebo, randomizzato e in doppio cieco.**

A cura del prof. Giuseppe Nocentini

Nei Paesi in via di sviluppo le infezioni batteriche serie sono una causa di morte frequente nella prima infanzia. Interventi poco costosi in aggiunta alla terapia antibiotica convenzionale potrebbero diminuire il rischio di morte. Numerosi studi sull'animale e sull'uomo hanno dimostrato che lo zinco potenzia la funzione immunitaria e ha attività antidiarroica.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'utilità dello zinco come adiuvante alla terapia antibiotica standard nei lattanti dell'età di 7-120 giorni.

Lattanti dell'età di 7-120 giorni sono stati arruolati in 3 ospedali di Nuova Delhi (India) tra il 6 luglio del 2005 e il 3 dicembre del 2008. Sono stati arruolati bambini giunti al Pronto Soccorso con uno dei seguenti sintomi, segni di possibile infezione batterica seria: convulsioni, respiro frequente, rientramento toracico severo, gemito espiratorio, fontanelle rigonfie, temperatura ascellare uguale/superiore ai 37,5°C o inferiore ai 35,5°C, rifiuto di assumere cibi o bevande, incoscienza, letargia, rifiuto ad attaccarsi al seno (nei lattanti), pianto eccessivo o irritabilità, diarrea o cianosi. Almeno 1 di tali segni doveva essere accompagnato ad una concentrazione plasmatica di proteina C-reattiva di almeno 12 mg/L. I bambini nati pre-termine (prima di 32 settimane di gestazione) sono stati inclusi solo se avevano almeno 2 mesi di vita. Altri criteri di esclusione sono stati: bambini di peso < 1500 g, che necessitavano di ventilazione meccanica, di farmaci inotropo-positivi o di trasfusioni. Sono stati esclusi anche: bambini che avevano anomalie congenite maggiori, difetti metabolici congeniti o che avevano sofferto di asfissia severa alla nascita; bambini con insufficienza renale, che avevano subito interventi chirurgici o che avevano disturbi che interferivano con l'alimentazione orale; bambini che avevano già presentato epilessia o qualsiasi altro problema medico serio. Sono stati anche esclusi bambini nati da madri HIV positive o che avevano ricevuto zinco.

Sono stati sottoposti a *screening* circa 12000 bambini e 10186 avevano segni di possibile infezione. Di questi, 6936 non incontravano i criteri di esclusione e 980 avevano alti livelli di proteina C-reattiva. Per 848 bambini, è stato possibile entrare nello studio, ma 148 di loro non erano in grado di alimentarsi per via orale entro 24 ore dall'entrata nello studio e sono stati esclusi. Degli arruolati, 352 lattanti hanno ricevuto zinco (5 mg per via orale ogni 12 ore) e 348 placebo. Tutti sono stati trattati con la terapia antibiotica: ampicillina più aminoglicoside (42% nel gruppo zinco e 39% nel gruppo placebo, rispettivamente), cefalosporina di terza generazione più aminoglicoside (46% e 47%), cloxacillina endovenosa (12% e 14%). Quarantacinque piccoli pazienti hanno abbandonato lo studio prima di poter valutare l'*outcome*. Non c'erano differenze apprezzabili tra il gruppo placebo e il gruppo zinco per quanto riguarda sintomi, segni, età, sesso e peso alla nascita. Da notare una concentrazione media di proteina C reattiva leggermente superiore nel gruppo placebo rispetto allo zinco (36 vs. 31 mg/L). Identica tra i 2 gruppi la percentuale di bimbi che aveva diarrea come uno dei sintomi (37%).

Obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare il fallimento del trattamento antibiotico, definito come la necessità di cambiare l'antibiotico 7 giorni dopo la randomizzazione, la necessità di ricoverare il paziente in terapia intensiva o la morte entro 21 giorni dalla randomizzazione. Obiettivi secondari dello studio: il tempo trascorso tra la diagnosi e la guarigione clinica, tra la diagnosi e l'alimentazione orale esclusiva, tra la diagnosi e la ripresa della crescita, tra la diagnosi e la piena guarigione.

Nel gruppo trattato con zinco, il 10% dei pazienti ha fallito il trattamento (32 pazienti), mentre in quello trattato con placebo il fallimento è stato registrato nel 17% dei casi (55 pazienti). Quindi l'efficacia del trattamento (cioè la riduzione nel rischio relativo di fallimento) è stata del 40% (95% IC 10-60;  $p=0,0113$ ). La riduzione del rischio assoluto di fallimento è stata del

6,8% (1,5-12,0;  $p=0,0111$ ). Il numero di bimbi da co-trattare per prevenire un fallimento della cura antibiotica è risultato uguale a 15. Un'efficacia simile è stata osservata considerando solo i lattanti di età compresa tra i 7 e i 60 giorni. Le cause di fallimento sono state analizzate considerando l'*outcome* peggiore o la prima causa. Per quanto riguarda la prima analisi, sono state osservate 10 morti (3%) nel gruppo zinco e 17 (5%) nel gruppo placebo (differenza non significativa). Per quanto riguarda la prima causa, il cambio di antibiotico è stato la causa più frequente di fallimento, registrata in 29 pazienti (9%) del gruppo placebo e in 47 pazienti del gruppo zinco (15%). In circa i due terzi dei casi (17 e 33 pazienti, rispettivamente) questa decisione è stata presa nelle 96 ore successive alla randomizzazione. Nel 5% dei casi (sia zinco che placebo) è stato necessario un secondo cambio di antibiotico. L'efficacia dello zinco è stata superiore nei pazienti con diarrea rispetto a quelli senza ( $p=0,026$ ). In effetti, nel gruppo di lattanti senza diarrea l'efficacia dello zinco non è risultata significativa (fallimento del 12% vs. 14%,  $p=0,51$ ) mentre è risultata altamente significativa nel gruppo di lattanti con diarrea (fallimento del 7% vs. 22%,  $p=0,0009$ ). Non è stata registrata nessuna differenza significativa tra i due gruppi negli obiettivi secondari, negli effetti avversi e nei *marker* di infiammazione (proteina C-reattiva e procalcitonina). Il cambio medio tra la concentrazione sierica di zinco dalla randomizzazione alla guarigione è stato di 3,3 micromoli/L nei pazienti del gruppo zinco e 1,2 micromoli/L nei pazienti del gruppo placebo.

Studi precedenti sull'uomo avevano suggerito che lo zinco è importante nel potenziamento dell'immunità innata nella diarrea e dei CD4 nei pazienti immunocompromessi. Gli autori si chiedono come mai lo zinco sia stato particolarmente efficace nei pazienti con diarrea. Una prima ipotesi è che questi pazienti stessero meglio degli altri (infatti i livelli di proteina C reattiva erano inferiori rispetto a quelli degli altri pazienti). Un'altra possibilità è che lo zinco esogeno ripristini i livelli di zinco persi durante la diarrea. In ogni caso c'è da tenere presente che la supplementazione con zinco non ha accorciato la durata della diarrea ma ha permesso una più efficace risposta antibatterica. Limiti dello studio sono quelli di non aver incluso neonati nella prima settimana di vita e di aver usato una definizione basata sui sintomi nell'individuare i pazienti potenzialmente affetti da infezione grave. Se i risultati di questo studio venissero confermati da studi simili, sarebbe evidente che lo zinco dovrebbe essere utilizzato come adiuvante nel trattamento delle infezioni gravi dei lattanti. Tale trattamento è poco costoso e praticabile nei Paesi a reddito medio basso.

Lo studio suggerisce che lo zinco dovrebbe essere somministrato ai lattanti (età 7-120 giorni) con sospetta infezione grave in aggiunta agli antibiotici.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che nei Paesi a basso e medio reddito con scarsa introduzione di proteine animali, i livelli di zinco sono bassi in particolare nei bambini sotto i 5 anni e durante la gravidanza. Il dato è confermato anche in questo studio, dove i livelli di zinco alla randomizzazione sono bassi in più del 40% dei pazienti. Nel 2004, la WHO e l'UNICEF hanno raccomandato che il trattamento del bambino con diarrea deve prevedere non solo la reidratazione ma anche la somministrazione di zinco. Lo studio di Bhatnagar dimostra per la prima volta che lo zinco è utile anche nei lattanti con sospetta infezione, particolarmente in quelli affetti da diarrea. Questo potrebbe derivare da un effetto specifico dello zinco sulle infezioni di origine intestinale o potrebbe significare che nel paziente con diarrea la perdita di zinco è aumentata contribuendo a diminuire la risposta immunitaria nei pazienti carenti. L'effetto dello zinco potrebbe essere anche quello di diminuire la produzione di alcune citochine proteggendo il paziente dai danni derivante dall'infiammazione in risposta all'infezione. Infatti, la mortalità è 3 volte superiore in animali zinco-deficienti.

**Parole chiave:** zinco, infezioni gravi, lattanti.

#### Riferimenti bibliografici

Bhatnagar S, et al. Zinc as adjunct treatment in infants aged between 7 and 120 days with probable serious bacterial infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* Vol 379 Published online May 31, 2012 DOI:10.1016/S0140-6736(12)60477-2  
Fischer Walker C.L., Black R.E. Zinc treatment for serious infections in young infants. *Lancet* Vol 379 Published online May 31, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60695-3

**Uso di pioglitazone e rischio di cancro alla vescica nei soggetti con diabete di tipo II: studio caso-controllo nested**

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

Pioglitazone è un farmaco antidiabetico efficace nel ridurre i livelli di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) e il rischio di eventi cardiovascolari. Tuttavia il suo impiego è gravato da eventi avversi quali aumento di peso ed insufficienza cardiaca congestizia. Alcune evidenze sembrano suggerire inoltre che il trattamento con pioglitazone potrebbe essere associato ad un aumento del rischio di cancro alla vescica.

Gli autori hanno condotto uno studio basato su popolazione per valutare la possibile associazione tra uso di pioglitazone e rischio di cancro alla vescica in pazienti con diabete di tipo II.

Lo studio è stato condotto utilizzando l'UK *General Practice Research Database* (GPRD). Esso contiene le cartelle cliniche complete di più di 10 milioni di soggetti arruolati in oltre 600 ambulatori di medicina generale in Gran Bretagna. La distribuzione della popolazione per età e sesso dei pazienti inclusi nel database è rappresentativa della popolazione nazionale. I medici di medicina generale partecipanti sono stati formati per fornire le informazioni sui registri medici, inclusi i dati demografici, le diagnosi mediche, gli interventi e decessi, utilizzando un modello standardizzato. Le prescrizioni effettuate dai medici vengono trascritte automaticamente nel registro. Nel database sono inoltre registrati dati sullo stile di vita dei pazienti come l'indice di massa corporea e dati quantitativi e qualitativi pertinenti l'abitudine al fumo o al consumo di alcool. La classificazione Read\* è stata usata per inserire gli interventi e le diagnosi mediche mentre le prescrizioni sono state registrate tramite UK *Prescription Pricing Authority Dictionary*.

Utilizzando il database GPRD, sono stati identificati tutti i pazienti che avevano avuto la prima prescrizione di farmaco antidiabetico orale tra gennaio 1988 e dicembre 2009, per i quali fosse stato registrato almeno un anno di storia clinica rispetto al momento della prima prescrizione. I farmaci antidiabetici considerati all'arruolamento comprendevano sulfaniluree (es. gliburide, gliclazide, glipizide), metformina, tiazolidinedioni (pioglitazone, rosiglitazone) e altri farmaci ipoglicemizzanti orali (meglitinidi, inibitori di dipeptidil peptidasi-4, inibitori alfa-glucosidasi, analoghi del *glucagone-like peptide 1* e gomma di guar). Sono stati esclusi i pazienti che avevano avuto un trattamento iniziale con insulina perché per questi era probabile una diagnosi di diabete di tipo I o di diabete di tipo II allo stadio avanzato. I pazienti che hanno iniziato il trattamento con insulina durante il *follow-up*, sono stati mantenuti nella coorte. Gli autori hanno escluso i pazienti con età <40 anni al momento della prima prescrizione, così come quelli con storia di cancro alla vescica diagnosticato prima dell'ingresso nella coorte. I soggetti sono stati seguiti fino al verificarsi di uno di questi eventi: diagnosi di cancro della vescica, decesso per qualsiasi causa, termine della registrazione con la medicina generale o termine del periodo di studio (31 dicembre 2009).

Per valutare l'associazione tra pioglitazone e il rischio di cancro alla vescica, gli autori hanno condotto un'analisi caso-controllo *nested*. Gli autori hanno utilizzato questo approccio in considerazione della natura variabile dell'uso del farmaco nel tempo, della dimensione della coorte, e della durata del *follow-up*. Gli autori hanno utilizzato i codici Read per identificare tutti i casi di cancro alla vescica che si sono manifestati durante il *follow-up*. Per ciascun caso, gli autori hanno utilizzato la data di diagnosi di cancro per individuare la data indice. Sono stati randomizzati fino a 20 controlli, selezionati dal set dei casi a rischio, dopo averli appaiati per anno di nascita, anno di ingresso nella coorte, sesso e durata del *follow-up*. Per definizione, tutti i controlli erano viventi, non avevano avuto precedente diagnosi di cancro alla vescica ed erano registrati nel database dal loro medico al momento dell'accoppiamento con il caso di riferimento, e perciò la storia clinica aveva la stessa durata al momento della data indice. Per considerare una finestra temporale di latenza, gli autori hanno ristretto l'analisi ai casi e dei controlli con almeno un anno di *follow-up* tra l'entrata nella coorte e la data indice. Per i casi e i controlli gli autori hanno recuperato le informazioni sulle prescrizioni di tutti i farmaci antidiabetici prescritti in qualsiasi momento prima della data indice.

La definizione di esposizione primaria è stata focalizzata sull'uso assoluto di pioglitazone e rosiglitazone, stabilita dalla presenza di almeno una prescrizione tra l'ingresso nella coorte e



l'anno precedente la data indice. Perciò i pazienti sono stati classificati in una delle seguenti quattro categorie mutualmente esclusive per l'uso dei tiazolidinedioni: uso esclusivo di pioglitazone, uso esclusivo di rosiglitazone, uso di entrambi pioglitazone e rosiglitazone (principalmente con *switch* da un farmaco all'altro) e non-uso di qualsiasi tiazolidinedione (usati come categoria di riferimento per l'analisi). Per valutare la potenziale relazione dose-risposta tra pioglitazone e il cancro alla vescica, l'uso è stato ridefinito per l'analisi secondaria. Perciò, per i pazienti considerati utilizzatori assoluti esclusivi di pioglitazone nella definizione di esposizione primaria, gli autori hanno calcolato la durata d'uso cumulativa, definita come il periodo tra la prima e l'ultima prescrizione, più la durata dell'ultima prescrizione. Per aumentare la possibilità di confrontare i risultati di questo studio con quelli dei precedenti studi osservazionali, gli autori hanno classificato la durata cumulativa di utilizzo nei periodi  $\leq 12$  mesi, 13-24 mesi e  $> 24$  mesi. Infine, nella terza valutazione, gli autori hanno calcolato il dosaggio cumulativo moltiplicando il dosaggio giornaliero di ciascuna prescrizione di pioglitazone per la specifica durata della prescrizione e sommando questi valori specifici di ciascuna prescrizione per tutte le prescrizioni ricevute per un dato paziente tra l'ingresso nella coorte e la data indice. Come con la durata cumulativa, gli autori hanno classificato questa variabile usando gli stessi *cut-off* utilizzati negli studi precedenti ( $\leq 10,5$  g; 10,501-28 g;  $> 28$  g). Per valutare i *rate ratio* (RR) e gli intervalli di confidenza (IC) per l'associazione tra l'uso di pioglitazone e il rischio di cancro alla vescica, è stata utilizzata una regressione logistica condizionale. Inoltre sono state condotte tre analisi di sensibilità per esaminare la robustezza dei risultati.

La coorte finale ha incluso 115727 nuovi utilizzatori di farmaci ipoglicemizzanti orali (età media all'ingresso 64 anni, durata media del *follow-up*: 4.6 anni), di cui 470 pazienti con diagnosi di cancro della vescica durante il *follow-up* (incidenza 89.4 per 100000 anni-persona, incidenza stimata nella popolazione generale  $> 65$  anni in Gran Bretagna: 73 per 100000 anni-persona nel 2008). Per l'analisi primaria, i 376 casi di cancro alla vescica diagnosticati dopo almeno un anno di *follow-up* in modo da considerare il periodo di latenza, sono stati combinati con 6699 controlli. Complessivamente, l'uso esclusivo assoluto di pioglitazone, è stato associato ad un aumento significativo del rischio di cancro della vescica (RR 1,83; 95% IC 1,10-3,05) rispetto ai non utilizzatori di tiazolidinedioni. Questo corrisponde ad un *rate difference* assoluto aggiustato di 74 casi per 100000 anni persona. Questo rischio non è stato osservato negli utilizzatori assoluti esclusivi di rosiglitazone (RR: 1.14; 95%IC: 0.78-1.61). L'analisi secondaria ha osservato una relazione dose-risposta tra uso di pioglitazone e l'incidenza di cancro alla vescica. In termini di durata cumulativa di utilizzo, l'incidenza di cancro alla vescica è aumentata in funzione della durata d'uso, con un'incidenza maggiore osservata negli utilizzatori per  $> 24$  mesi (RR aggiustato 1,99; 95% IC 1,14 – 3,45) che corrisponde ad un *rate difference* aggiustato assoluto di 88 casi per 100000 anni-persona (95% IC 12-65). Nella terza valutazione, è stata osservata un'associazione statisticamente significativa nei pazienti che avevano ricevuto dosi cumulative superiori a 28 g (RR 2,54; 95% IC 1,05-6,14) che corrisponde ad un *rate difference* aggiustato assoluto di 137 casi per 100000 anni-persona (95% IC 4-271). Non è stata osservata una relazione dose-risposta con rosiglitazone, sia per la durata d'uso cumulativa che per il dosaggio cumulativo.

Questo studio basato su popolazione mostra diversi punti di forza e alcuni limiti. Gli autori hanno costituito un'ampia coorte di pazienti affetti da diabete di tipo II, seguiti per un periodo che ha raggiunto i 22 anni. Pertanto il numero dei pazienti e la durata del *follow-up* hanno reso possibile l'identificazione di un gran numero di casi di cancro alla vescica al variare della durata del diabete. Inoltre, poiché il database contiene informazioni pre-registrate sulle prescrizioni, la possibilità di *recall bias* viene eliminata. Tuttavia non sono disponibili dati sulla reale dispensazione dei farmaci prescritti né sull'aderenza alla terapia. Inoltre non sono riportate le prescrizioni degli specialisti né quelle effettuate eventualmente in caso di ospedalizzazione. Questi errori di classificazione sull'uso dei farmaci dovrebbero essere non-differenziali e pertanto avere effetti trascurabili sul risultato. I tiazolidinedioni sono indicati nelle situazioni di scarsa tollerabilità o efficacia di metformina o sulfaniluree. Di conseguenza, i pazienti trattati con tiazolidinedioni rispetto a quelli che ricevono altri ipoglicemizzanti orali sono spesso ad uno stadio avanzato della patologia e questo può di per sé aumentare il rischio di cancro alla vescica. Gli autori hanno cercato di verificare questa variabile, combinando i casi con i controlli in base alla durata del *follow-up*, che è stato dimostrato essere un buon indicatore della gravità della malattia. Tuttavia l'assenza di una associazione per rosiglitazone sia nei modelli crudi che

aggiustati e il confronto effettuato tra pioglitazone e rosiglitazone nella analisi di sensitività permettono di escludere con un buon grado di sicurezza la possibilità che la gravità della malattia possa essere un fattore di confondimento. Un'altra limitazione del database è data dalla mancanza di informazioni su alcuni fattori di rischio per il cancro alla vescica come l'esposizione ad arsenico, le esposizioni occupazionali, razza/etnia e storia familiare di cancro alla vescica. Tuttavia è improbabile che queste variabili si siano distribuite in maniera differenziale tra gli utilizzatori di tiazolidinedioni e quelli di altri antidiabetici orali. Infine, il database contiene informazioni su alcuni importanti confondenti come indice di massa corporea, uso eccessivo di alcool e fumo; ciò ha permesso agli autori di aggiustare l'analisi per un numero di variabili importanti spesso assenti nei database amministrativi.

Pioglitazone è associato ad un aumento del rischio di cancro alla vescica, mentre non è stato osservato nessun aumento per rosiglitazone. La durata di uso prolungata e il dosaggio cumulativo hanno aumentato l'incidenza di cancro della vescica rispettivamente di 88 e 137 casi per 100000 anni-persona. I medici, i pazienti e le agenzie regolatorie dovrebbero tenere in considerazione questa associazione quando valutano i rischi e i benefici di questa terapia.

Hillaire-Buys D, Faillie JL hanno commentato lo studio in un editoriale, affermando che, tenendo in considerazione i risultati ottenuti da Azoulay e coll., la loro consistenza e la forza relativa dell'associazione osservata, l'effetto dose-risposta, le caratteristiche farmacodinamiche note di pioglitazone e l'evidenza di una associazione significativa in una meta-analisi di studi randomizzati, si può assumere con un buon grado di certezza che pioglitazone aumenti il rischio di cancro alla vescica. Dai dati disponibili in letteratura sembra anzi che questa associazione potesse essere individuata più precocemente. Si stima che circa 20 milioni di pazienti ogni anno siano trattati con pioglitazone. Considerando che i benefici di pioglitazone nel ridurre gli eventi cardiovascolari sono dubbi, i medici prescrittori che sono i responsabili ultimi della scelta terapeutica possono stabilire se il rapporto rischio-beneficio di pioglitazone risulta ancora accettabile per i loro pazienti diabetici.

**Parole chiave:** pioglitazone, cancro alla vescica, studio caso-controllo nested

**Conflitto di interessi:** Un autore ha dichiarato di essere consulente di Novo Nordisk e Sanofi-Aventis e di aver ricevuto fondi di ricerca da Novo Nordisk.

#### Riferimenti bibliografici

Azoulay L et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012; 344:e3645

Hillaire-Buys D, Faillie JL. Pioglitazone and the risk of bladder cancer. *BMJ* 2012;344:e3500

#### Nota

\* La classificazione clinica READ è stato progettato dal Dr. James Read, specificatamente per l'uso da parte dei medici. I codici costituiscono una gerarchia strutturata di termini medici, per esempio:

G: patologie cardiovascolari

G3: ischemia miocardica

G30: infarto miocardico acuto

ecc.

**Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, venlafaxina e duloxetina sono associati a morbilità ospedaliera ma non a sanguinamento o mortalità tardiva post intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico.**

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La prevalenza di depressione e ansia tra pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) si aggira intorno al 15-20%, rappresentando un fattore di rischio capace di aumentare di circa il doppio la mortalità e la

morbilità di questi pazienti. I farmaci antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) e della noradrenalina (SNRIs) risultano efficaci nel trattamento del soggetto con depressione e/o disturbi d'ansia, tale effetto è stato dimostrato in diversi *trial* anche in soggetti affetti da patologia cardiaca coronarica (CHD). Data la dimostrata attività antiaggregante piastrinica di SSRIs e SNRIs è stato ipotizzato che tali farmaci potessero avere benefici a livello cardiaco in soggetti con patologia cardiovascolare, tuttavia gli studi clinici effettuati al riguardo hanno mostrato risultati ad oggi inconcludenti. Nessuno studio precedente ha valutato l'impatto che può avere una terapia con SSRIs o SNRIs in termini di benefici cardiovascolari o morbilità correlata ad aumentato rischio di sanguinamento in una coorte di pazienti sottoposti ad intervento di CABG.

Questo studio retrospettivo si è proposto il duplice obiettivo di valutare il rischio di sanguinamento a breve termine derivante dall'utilizzo di SSRI/SNRI in pazienti sottoposti a CABG, valutando inoltre gli effetti di un concomitante uso di farmaci antiaggreganti piastrinici. E' stata inoltre esaminata l'associazione tra SSRI/SNRI e la morbilità a breve termine e la mortalità per cause cardiache e per tutte le cause nel lungo termine.

Sono stati analizzati i dati provenienti dal database elettronico del Flinders Medical Centre (South Australia), contenente informazioni su pazienti sottoposti ad intervento chirurgico cardiotoracico tra il primo gennaio 1996 ed il 30 settembre 2008. Venivano inclusi nello studio i pazienti sottoposti a primo intervento di CABG. Gli interventi inclusi dovevano avvenire con tecnica di bypass cardiopolmonare (CPB) e non con tecnica *off-pump* (OPCAB). Su un totale di 4363 interventi eseguiti nel periodo di tempo di interesse, ne sono stati esclusi 227 per utilizzo di altri farmaci psicotropi: antidepressivi triciclici ( $n=95$ ), stabilizzatori dell'umore ( $n=3$ ), antipsicotici ( $n=5$ ), ipnotici o altri non SSRI/SNRI con attività ansiolitica ( $n=54$ ). Sono stati inoltre esclusi dallo studio i pazienti che facevano uso di qualsiasi molecola FANS eccetto l'acido acetilsalicilico ( $n=70$ ). I soggetti arruolati venivano suddivisi in 2 gruppi: gruppo SSRI/SNRI e gruppo non trattato con antidepressivi. Gli SSRIs utilizzati comprendevano: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina; mentre gli SNRIs erano duloxetina e venlafaxina (SSRI/SNRI  $n = 105$ , 2.5% del campione totale). La maggior parte dei pazienti in trattamento antidepressivo ricevevano contemporaneamente antiaggreganti piastrinici. Nel corso dello studio si è osservato un aumento dell'utilizzo di SSRI/SNRI  $\chi^2(12) = 18.47$ ,  $p = 0.10$ . I soggetti utilizzatori di antidepressivi erano maggiormente donne, spesso con comorbilità come patologie cerebrovascolari, diabete e ipertensione.

L'utilizzo di SSRI/SNRI non è risultato associato ad incremento di rischio per qualsiasi tipo di sanguinamento che necessiti trasfusione di globuli rossi, nuovo intervento chirurgico per sanguinamento, trasfusione di sangue intero, sanguinamento gastro-intestinale ed *endpoint* combinato per sanguinamento. Si è notato un minor ricorso a trasfusioni piastriniche tra i pazienti trattati con SSRI/SNRI (aggiustato OR = .43; .21-.90,  $p = 0.02$ ). Per quanto riguarda la morbilità post-operatoria, si è osservato che la ventilazione prolungata è stato il più comune *endpoint* individuale (11.3%,  $n = 469$ ) benché il 20.7% ( $n = 857$ ) dei pazienti abbia avuto almeno un evento di morbilità (principale *endpoint* combinato). L'uso di SSRI/SNRI è risultato associato ad un triplice aumento dell' OR per reintervento e doppio aumento dell'OR per dialisi renale. L'analisi di *follow-up* ha interessato 21.436 soggetti per anno, mediana 4.7 anni (range di interquartile, 2.3-7.9 anni). Sono stati registrati 727 decessi (17.6% del campione totale) lungo il periodo di *follow-up*, e il 5% del campione ( $n = 206$ ) è deceduto per cause cardiache o entro 30 giorni di ospedalizzazione. Il tasso di mortalità per 1000 persone l'anno è stato 33.9 nel gruppo SSRI/SNRI vs. 33.3 nel gruppo non-SSRI/SNRI. Non è stata riscontrata associazione tra utilizzo di SSRI/SNRI e mortalità per tutte le cause (HR non aggiustato = 1.03; 95%, .62-1.72,  $p = 0.91$ ). Il riscontro di una rafforzata mortalità per tutte le cause appariva evidente ma non presentava significatività dopo una correzione per le variabili (HR aggiustato = 1.60; 95% IC .59-4.35,  $p = 0.36$ ). Il concomitante utilizzo di SSRI/SNRI con farmaci antiaggreganti piastrinici non ha determinato un incremento significativo della mortalità (HR non aggiustato = .54; 95% IC .17-1.72,  $p = 0.30$ ). In contrasto si è osservata una tendenza marginale che indicava un rischio inferiore tra l'uso di SSRI/SNRI e mortalità cardiaca (HR non aggiustato = .25; 95% IC .04-1.82,  $p = 0.17$ ). La misura dell'effetto è risultata attenuata con un modello corretto (HR non aggiustato = .31; 95% IC .04-2.26,  $p = 0.25$ ) per la mortalità

cardiaca. Riguardo l'interazione SSRI/SNRI e farmaci antiaggreganti piastrinici il modello hazard non convergeva, quindi non è stato calcolato a causa del basso numero di individui a rischio che hanno presentato decesso per cause cardiache.

Dopo aggiustamento per i fattori di rischio convenzionali, l'uso SSRI/SNRI non modifica la mortalità nel lungo termine nei pazienti sottoposti ad intervento di CABG. Inoltre l'uso concomitante di farmaci antiaggreganti piastrinici non ha determinato un aumento degli episodi di sanguinamento in questi pazienti. Il trattamento con SSRI/SNRI è risultato tuttavia associato ad un aumento del rischio di disfunzione renale e del tempo di ventilazione dopo intervento di CABG.

Gli autori suggeriscono che i medici coinvolti nella cura di pazienti che vanno incontro a CABG dovrebbero essere incoraggiati a considerare se il rischio di morbilità a breve termine attribuibile ai farmaci SSI/SNRI è maggiore dei benefici psicologici e cardiovascolari a lungo termine. Dato che gli effetti acuti di ansia, depressione e morbilità generale non possono essere esclusi, altri studi dovranno chiarire i meccanismi con i quali sia i farmaci antidepressivi che la depressione impattano sulla morbilità dopo intervento di CABG, così come devono essere chiariti gli effetti psicologici e i potenziali effetti cardioprotettivi di SSRI/SNRI nei pazienti sottoposti a CABG.

**Parole chiave:** Bypass aorto-coronarico; SSRI/SNRI; Mortalità/Morbilità.

**Riferimento bibliografico:**

Tully PJ et al. Selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine and duloxetine are associated with in hospital morbidity but not bleeding or late mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung Circ.* 2012 Apr;21(4):206-14. Epub 2012 Jan 28.

**Esposizione a breve termine ad antidepressivi e rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso tra pazienti anziani**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Tra gli eventi avversi associati all'utilizzo di farmaci antidepressivi ci sono quelli a livello oculare, in particolare il glaucoma acuto ad angolo chiuso (*Acute Angle-Closure Glaucoma*, AACG). Questa patologia presenta dei fattori di rischio tra cui il genere femminile, l'etnia asiatica e le caratteristiche anatomiche dell'occhio come un ridotto angolo irido-corneale. A livello dell'iride, è ben noto il ruolo delle sinapsi adrenergiche e colinergiche nel mantenimento del tono dell'iride e del diametro pupillare, tuttavia sono stati osservati effetti mediati anche dal sistema serotoninergico e dopaminergico.

Alcuni report di casi suggeriscono che alcuni SSRI e altri nuovi antidepressivi possono essere associati allo sviluppo di AACG in tempi relativamente brevi rispetto all'inizio del trattamento.

Il presente lavoro si è prefisso l'obiettivo di indagare l'associazione tra l'assunzione di antidepressivi e lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso in una popolazione di anziani.

È stato condotto uno studio crossover nell'Ontario (Canada), utilizzando il database dell'Institute for Clinical Evaluative Sciences, che contiene tutte le informazioni su visite mediche, ricoveri, prescrizioni. Sono stati inclusi tutti i soggetti che nel periodo aprile 1998-marzo 2010 hanno sofferto di AACG. È stato poi identificato un periodo immediatamente precedente l'*outcome* di 30 giorni (*hazard window*), in cui si è considerato che l'esposizione possa aver aumentato il rischio di *outcome*. Inoltre sono stati selezionati 2 periodi di controllo: da 60 a 90 giorni e 90-120 giorni prima della diagnosi. I casi sono stati identificati tra coloro che erano stati sottoposti ad iridotomia periferica con laser. Sono stati esclusi coloro che avevano subito iridotomia periferica a scopo preventivo, i soggetti che non avevano eseguito un controllo medico o ricovero per tra i 4 e i 365 giorni prima della iridotomia e gli individui con prescrizione di un trattamento topico per AACG nello stesso periodo. L'esposizione agli antidepressivi è stata definita come prescrizione di tali farmaci nei periodi *hazard window* o di

controllo. I farmaci sono stati classificati in 3 classi in base all'azione farmacologica: con proprietà anticolinergiche (TCA e paroxetina), ad azione mista serotoninergica-noradrenergica (venlafaxina, duloxetina, bupropione, mirtazapina, nefazodone e trazodone), e SSRI (citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina e fluvoxamina). Sono stati esclusi i soggetti trattati con farmaci appartenenti a diverse classi o che erano stati sottoposti a trattamenti a lungo termine prima della diagnosi di AACG. Ciascun paziente con AACG è stato considerato con 1 periodo *hazard window* (caso) e 2 periodi di controllo, in modo simile a quanto analizzato negli studi caso-controllo, con un rapporto 1 caso : 2 controlli

Sono stati analizzati un totale di 6470 pazienti con AACG: l'età media era di 74,3 anni ed il 66% erano donne. L'uso di farmaci diversi dagli antidepressivi è risultato uguale tra i gruppi. La media (SD) di farmaci prescritti nell'anno precedente lo studio era di 6,4 (4,8), incluso il 41% dei pazienti che ha avuto prescrizione di almeno un farmaco con proprietà anticolinergiche ed il 18% che ha avuto una prescrizione di altri farmaci che possono precipitare un AACG.

Trecentosessantacinque soggetti (5,6%) tra i pazienti anziani con AACG erano stati trattati con antidepressivi nell'anno precedente la diagnosi. La maggior parte aveva ricevuto un'unica prescrizione e l'utilizzo era più comune nel periodo immediatamente precedente la diagnosi rispetto al primo periodo di controllo (OR= 1,62; 95% IC, 1.16 - 2.26;  $p = 0.005$ ). Un aumento del rischio è stato osservato in diversi sottogruppi di analisi: uso di antidepressivi ad azione mista serotoninergica-noradrenergica e SSRI rispetto agli anticolinergici e uso di farmaci per il trattamento del AACG acuto ad angolo chiuso.

L'uso a breve termine di farmaci antidepressivi è associato allo sviluppo di AACG tra i pazienti anziani. Questo aumentato rischio è stato osservato quando tutti i farmaci sono stati analizzati insieme. L'aumentato rischio sembra essere presente in sottogruppi con differenti fattori di rischio per AACG, ma il limitato numero di pazienti nei diversi sottogruppi non ha permesso che i valori raggiungessero la significatività.

L'esposizione a breve termine ad antidepressivi è associata ad un elevato rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso tra i pazienti anziani.

Il meccanismo responsabile di questo evento avverso è multifattoriale. Il AACG insorge quando l'iride impedisce al liquor all'interno dell'occhio di defluire, provocando così un aumento della pressione intraoculare, che provoca un danno permanente. I farmaci anticolinergici, inclusi gli antidepressivi triciclici sono controindicati in pazienti con aumentato rischio di AACG. Anche i recettori per la serotonina sono coinvolti nella dilatazione del muscolo sfintere dell'iride e pertanto farmaci ad azione serotoninergica possono precipitare un AACG in individui predisposti. Inoltre, farmaci quali venlafaxina, duloxetina, bupropione e paroxetina possiedono anche effetti noradrenergici, che possono causare dilatazione pupillare e quindi aumentare il rischio di AACG.

La potenza dello studio risiede nella grande numerosità campionaria, nel fatto che abbia coinvolto soggetti anziani a maggiore rischio e nel disegno dello studio. Tra i limiti riportati dagli autori: definizione di AACG acuto ad angolo chiuso attraverso l'analisi della iridotomia laser periferica (procedura usata anche a scopo profilattico) che potrebbe aver portato ad includere alcuni individui che erano stati sottoposti a iridotomia laser periferica per motivi diversi dal AACG. Inoltre l'esposizione non frequente a trattamenti intermittenti con antidepressivi potrebbe aver determinato una diminuzione della potenza statistica.

**Parole chiave:** antidepressivi, glaucoma acuto ad angolo chiuso, studio *cross-over*

**Riferimento bibliografico:** Seitz DP. et al. Short-Term Exposure to Antidepressant Drugs and Risk of Acute Angle-Closure Glaucoma Among Older Adults. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2012, 32: 403-407.

**L'aspirina per la prevenzione delle recidive del tromboembolismo venoso: studio warfarin and aspirin (WARFASA)**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Il rischio di recidiva del tromboembolismo venoso persiste per anni dopo la sospensione del trattamento anticoagulante e a 2 anni dall'interruzione della terapia con gli antagonisti della vitamina K circa il 20% dei pazienti con storia di tromboembolismo non provocato (cioè che si è manifestato in assenza di noti fattori di rischio) ha una recidiva. Il proseguimento del trattamento con questi farmaci comporta la diminuzione del rischio di recidiva, l'aumento del rischio di sanguinamento e si associa agli inconvenienti e ai costi legati ai periodici esami di monitoraggio necessari per gli aggiustamenti del dosaggio. Il trattamento anti-aggregante con l'aspirina, nell'ambito della prevenzione primaria del tromboembolismo venoso, determina una diminuzione del rischio dal 20% al 50%.

Scopo dello studio WARFASA è stato valutare i benefici clinici della terapia con aspirina per la prevenzione delle recidive in pazienti con storia di tromboembolismo venoso non provocato trattati con antagonisti della vitamina K.

WARFASA è stato uno studio multicentrico (ha visto la partecipazione di numerosi centri italiani e di uno austriaco), randomizzato in doppio cieco. Eleggibili sono stati i pazienti con età >18 anni, che per 6-18 mesi hanno assunto antagonisti della vitamina K (INR *target* 2,0-3,0) per trattare il primo episodio confermato in modo oggettivo, sintomatico e non provocato, di trombosi venosa profonda prossimale, di embolia polmonare o di entrambi. A 2 settimane dall'interruzione del trattamento con gli antagonisti della vitamina K i pazienti sono stati randomizzati al trattamento, della durata prevista di 2 anni, con aspirina (100 mg/die) o con placebo.

L'*outcome* primario di efficacia è stato il tromboembolismo venoso sintomatico e confermato in modo oggettivo, definito come il composito di trombosi venosa profonda, di embolia polmonare fatale o non fatale. Gli *outcome* secondari di efficacia hanno compreso l'infarto del miocardio non fatale, l'angina instabile, lo *stroke*, l'attacco ischemico transitorio, l'ischemia acuta degli arti inferiori e la morte per qualunque causa. L'*outcome* principale di sicurezza è stato il sanguinamento maggiore. Un episodio di sanguinamento è stato definito 'maggiore' se: ha causato il decesso del paziente; ha interessato un sito critico (versamento intracranico, intraspinale, intraoculare, retroperitoneale, intrarticolare, pericardico o intramuscolare, che ha portato a una sindrome del compartimento); è stato associato a una diminuzione del livello dell'emoglobina di almeno 2,0 g/dl, oppure ha richiesto una trasfusione di  $\geq 2$  unità di sangue intero o di emazie. L'*outcome* secondario di sicurezza ha compreso tutti i sanguinamenti che non incontravano i criteri per poter essere definiti come 'maggiori', ma che sono stati definiti ' clinicamente rilevanti' perché hanno richiesto l'intervento medico. I partecipanti sono stati esaminati ogni 3 mesi durante il primo anno e ogni 6 mesi successivamente. E' stato chiesto loro di contattare immediatamente il centro dello studio in caso di comparsa di sintomi suggestivi di recidiva del tromboembolismo o di sanguinamento; i casi sospetti sono stati valutati in modo oggettivo.

Da maggio 2004 ad agosto 2010, 403 pazienti sono stati randomizzati al gruppo aspirina (n=205) e a quello placebo (n=197; 1 paziente non ha ricevuto il trattamento). La mediana della durata del trattamento è stata 24,0 mesi per il gruppo aspirina e 23,5 mesi per quello placebo. Nel corso del *follow-up* sono stati persi 3 pazienti del gruppo aspirina (1,4%) e 4 di quello placebo (2,0%). Al basale le caratteristiche dei partecipanti non sono state significativamente diverse tra i gruppi: età  $\sim 62 \pm 15$  anni, maschi  $\sim 64\%$ , bianchi  $\sim 99\%$ . Gli eventi indice sono stati la trombosi venosa,  $\sim 63\%$  dei pazienti e l'embolia polmonare,  $\sim 37\%$ . La durata del trattamento con gli antagonisti della vitamina K è stata: 6 mesi,  $\sim 35\%$ ; 12 mesi,  $\sim 55\%$ ; 18 mesi,  $\sim 10\%$ .

Recidive del tromboembolismo venoso hanno interessato 28 pazienti del gruppo aspirina e 43 pazienti di quello placebo (6,6% vs. 11,2% per anno; HR 0,58; IC 95% 0,36-0,93; p = 0,02). Hanno avuto recidive mentre stavano assumendo il trattamento in studio 23 pazienti del gruppo aspirina e 39 pazienti di quello placebo (5,9% vs. 11,0% per anno; HR 0,55; 0,33-0,92; p = 0,02). Le frequenze di recidiva sono state: 11/83 nel gruppo aspirina e 16/67 in quello placebo, tra i pazienti con embolia polmonare come evento indice (6,7% vs. 13,5% per anno; HR 0,38; 0,17-0,88; p = 0,02); 17/122 e 27/130, tra quelli con trombosi venosa profonda come evento indice (6,5% vs. 10,2% per anno; HR 0,65; 0,65-1,20; p = 0,17). Un'analisi aggiustata per età, genere, evento indice e durata della terapia anticoagulante ha

confermato che il trattamento con l'aspirina ha diminuito il rischio di recidiva (HR aggiustata 0,53; 0,32-0,85;  $p = 0,009$ ).

Sono stati riportati 2 episodi di sanguinamento maggiore non fatale: 1 dovuto a ulcera gastrica in un paziente del gruppo placebo e 1 dovuto ad angiodisplasia intestinale in 1 paziente del gruppo aspirina. Sanguinamenti clinicamente rilevanti hanno interessato 6 pazienti: 3 del gruppo aspirina (sanguinamento gengivale 1 paziente, ematomi cutanei 2 pazienti) e 3 di quello placebo (sanguinamento muscolo-scheletrico post-trauma 2 pazienti e gastrite emorragica 1 paziente). Ci sono stati 11 decessi: 6 nel gruppo aspirina (1,4% per anno) e 5 in quello placebo (1,3% per anno). Due sono state le morti improvvise (1 in ciascun gruppo), entrambe per embolia polmonare. Quattro sono stati i decessi da cancro e 5 da altre cause. Sono stati riportati 8 eventi arteriosi nel gruppo aspirina (1,9% per anno) e 5 in quello placebo (1,3% per anno). Cinque pazienti hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi: dolore gastrico, 3 pazienti (1 nel gruppo aspirina e 2 in quello placebo), reazione cutanea 1 paziente nel gruppo aspirina, insufficienza renale 1 paziente nel gruppo aspirina.

La terapia con aspirina in pazienti con tromboembolismo venoso non provocato che hanno interrotto il trattamento anticoagulante, diminuisce il rischio di recidiva senza apparentemente aumentare quello dei sanguinamenti maggiori. Pertanto, essa costituisce una potenziale alternativa al trattamento anticoagulante per la prevenzione secondaria a lungo termine del tromboembolismo venoso.

Il coinvolgimento delle piastrine nella formazione dei trombi venosi e l'osservazione di livelli aumentati dei *marker* di attivazione piastrinica ed endoteliale nei pazienti con tromboembolismo venoso costituiscono le premesse del razionale biologico-meccanicistico a favore dell'efficacia dell'aspirina nella prevenzione primaria e secondaria del tromboembolismo venoso. L'efficacia della terapia antiaggregante nella prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso, dimostrata in questo studio, conferma i risultati di un piccolo *trial* nel quale è stata confrontata l'associazione aspirina+dipiridamolo al placebo (Steele P. *Lancet* 1980;2:1328-1329). Inoltre, confrontati al placebo, anche il dabigatran (inibitore della trombina, *per os*) e il rivaroxaban (inibitore del fattore Xa, *per os*) si sono dimostrati capaci di diminuire il rischio di recidiva del tromboembolismo venoso in misura >80% (Schulman, et al. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 731-732; Schulman, et al. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 22; The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-510). Rispetto agli antagonisti della vitamina K tutti questi farmaci hanno il vantaggio di non richiedere il monitoraggio di laboratorio per gli aggiustamenti del dosaggio. L'aspirina, inoltre, è economica e la sua sicurezza è stata ampiamente valutata.

I limiti dello studio sono la durata (sono stati necessari 6 anni per il completamento a causa del lento reclutamento) e la potenza statistica insufficiente per poter stabilire gli effetti dell'aspirina sulla cardiopatia ischemica e sulla malattia cerebrovascolare, che sono entrambe comuni tra i pazienti con tromboembolismo venoso non provocato. Inoltre, i risultati ottenuti non sono estendibili ai soggetti che potrebbero richiedere la terapia con aspirina per la prevenzione degli eventi arteriosi, dato che i pazienti con malattia aterosclerotica sono stati esclusi. Punti di forza sono il disegno dello studio, la durata del trattamento (maggiore rispetto agli studi menzionati) e la consistenza dei risultati anche applicando metodi di analisi diverse.

Nel suo commento Richard C. Becker sottolinea che in base alle evidenze disponibili i pazienti con tromboembolismo venoso e con rischio di sanguinamento da basso a moderato sono quelli che potrebbero ottenere i maggiori benefici dal proseguimento della terapia anticoagulante e non con aspirina. I convincenti risultati dello studio WARFASA potrebbero costituire la base per l'evoluzione della terapia del tromboembolismo venoso. Tuttavia, affinché la terapia con aspirina possa entrare nella pratica quotidiana di cura dei pazienti ad alto rischio di sanguinamento associato alla terapia con anticoagulanti o di quelli a basso rischio di recidiva, sono necessari, rispettivamente, studi di conferma o indirizzati alla personalizzazione della terapia attraverso l'identificazione e validazione dei profili dei pazienti su base clinica o di *biomarker*. Entro il 2012 è prevista la pubblicazione dei risultati dello studio *Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism* (ASPIRE), il cui disegno è simile a quello dello studio WARFASA, e nel quale 822 pazienti sono stati randomizzati ad aspirina (100 mg/die) o a placebo. È auspicabile che l'analisi dei risultati dei due studi fornisca evidenze migliori sugli effetti dell'aspirina nei pazienti con tromboembolismo venoso non provocato.

**Parole chiave:** aspirina, tromboembolismo venoso, RCT.

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato finanziato dall'Università di Perugia e da aziende farmaceutiche. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto contributi da aziende farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:**

Becattini et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959-1967.

Becker RC. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 2028-2030.

**Valutazione di protocolli per l'infusione di insulina in un reparto d'intervento per pazienti acuti**

A cura del Dott. Dario Botti

E' stato stimato che nel 2007 negli Stati Uniti il 22% dei 186 milioni di pazienti ospedalizzati avevano una diagnosi di diabete. In generale questi pazienti sono a più alto rischio per eventi cardiovascolari e hanno bisogno di una maggiore cura da parte del personale sanitario: organizzazioni quali *The National Quality Forum* e la *Joint Commission* hanno individuato il controllo glicemico come indicatore di sicurezza e qualità per il paziente.

A più riprese l'Associazione Americana degli Endocrinologi Clinici (AACE) ha raccomandato l'uso di protocolli per ottimizzare le capacità del *caregiver* e ridurre l'errore della terapia infusione per gli insulino-dipendenti; nel 2006 ha confermato l'uso di un protocollo validato per l'infusione d'insulina computerizzato o cartaceo per i pazienti sottoposti a controllo glicemico.

Il *focus* di questi esami è soprattutto rivolto alla misura del controllo glicemico negli episodi di ipoglicemia o il mantenimento dei livelli di glucosio entro un range ottimale. La valutazione degli outcome intermedi circa l'infusione di insulina, includendo aderenza, sicurezza, efficacia si svolge attraverso quesiti al *caregiver* come (1) registrazione dei valori glicemici come previsto dal protocollo, (2) calcolo del tasso di aggiustamento della terapia e (3) controllo di efficacia del trattamento da parte dell'infermiere.

Questo Lo scopo dello studio è stato valutare gli *outcome* intermedi circa l'aderenza al protocollo da parte del personale infermieristico e la sicurezza e l'efficacia di un protocollo cartaceo o informatizzato.

Durante un periodo di tre mesi gli infermieri di 2 unità operative chirurgiche sono state invitate a partecipare allo studio. Utilizzando un disegno di studio "quasi" sperimentale infermieri dedicati a 21 posti letto hanno utilizzato il protocollo informatizzato elettronico e infermieri dedicati a 36 posti letto hanno usato il protocollo cartaceo (gruppo di controllo).

Il personale infermieristico dedicato al gruppo controllo ha seguito lo standard di cura del paziente diabetico già in uso al reparto. Gli infermieri assegnati all'unità "sperimentale" hanno seguito un training di 45 minuti tenuto da un collega esperto in materia, ripassando i concetti generali sull'infusione di insulina, includendo le istruzioni relative all'utilizzo del protocollo informatizzato. Il *software* includeva (1) un interfaccia per lo scambio dei dati, (2) un algoritmo per l'aggiustamento della somministrazione insulinica, (3) la registrazione del dato, (4) la realizzazione di un grafico relativo ai valori glicemici del paziente.

L'aderenza al protocollo è stata misurata attraverso l'intervallo di tempo tra l'inserimento dei dati e l'aggiustamento di dosaggio dell'infusione. Si è poi proceduto alla misura del tempo necessario per trovare le differenze dal protocollo e la percezione dell'infermiere circa la buona aderenza alla terapia. La sicurezza è stata determinata attraverso il controllo di ogni scheda documentata dall'infermiere. L'efficacia è stata provata chiedendo a tutto il personale coinvolto di compilare un questionario sul protocollo cartaceo o sul protocollo informatizzato per saggiare la soddisfazione dell'operatore.

La misura dell'aderenza è stata effettuata da 6 a 149 volte per paziente, in funzione del controllo glicemico e della durata dell'infusione.



Alla fine dello studio 48 infermieri specializzati (esperimento=23; controllo=25) sono stati inclusi nell'analisi. Sono stati registrate 29 infusioni d'insulina in totale, di cui 8 completamente informatizzate, 17 completamente cartacee e 4 in combinazione.

Il 77% delle infermiere nel gruppo sperimentale (17/23) e il 91% nel gruppo di controllo (21/25) hanno quantificato in media di occupare 10 minuti o meno dalla misura della glicemia alla somministrazione d'insulina tramite infusione. La maggioranza (89,7%; n=26) di tutte le infusioni ha avuto un tempo medio anch'essa di dieci minuti o meno. Il tempo medio non differisce significativamente dal gruppo sperimentale al gruppo di controllo.

La valutazione sulla sicurezza è stata effettuata sugli 877 protocolli cartacei ed ha dimostrato che il 10,7% (n=94) di tutti gli aggiustamenti conteneva un errore di calcolo: questo sta a sottolineare come l'aggiustamento dell'infusione continua d'insulina può essere un processo ancora da rivedere.

Gli infermieri nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo hanno riportato che è stato più facile equilibrare il protocollo informatizzato rispetto al loro carico di lavoro, mentre l'assetto dell'intervento non differisce significativamente tra i due gruppi.

Lo studio presenta dei limiti dovuti all'esiguità del campione e alla mancata randomizzazione del personale valutante.

Questo studio dimostra che il *caregiver* può aderire ad un protocollo per l'infusione d'insulina, senza differenze tra formato (cartaceo o informatizzato-elettronico), nel *setting* della pratica clinico-chirurgica. I risultati suggeriscono, però, che aumentano sicurezza e benefici al carico di lavoro del personale infermieristico quando viene utilizzato un protocollo elettronico. In primo luogo gli infermieri che sono passati dal protocollo cartaceo all'elettronico sono stati più soddisfatti e l'hanno ritenuto più chiaro; in secondo luogo hanno riportato che la determinazione della dose d'insulina da somministrare in bolo è stata più semplice.

**Parole chiave:** iperglicemia, protocolli infermieristici informatizzati, paziente diabetico

**Riferimento bibliografico:** Pickup JC. Locke C. et al. Evaluating an Insulin Infusion Protocol in an Acute Care Setting *Clin Nurse Spec* 2011; . 25: 237-43.

## Il processo di revisione dei dispositivi medici nei bambini: una revisione per i clinici

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'articolo affronta il problema dell'uso dei dispositivi medici cardiaci in pazienti pediatriche. In questa popolazione le malattie cardiache sono rare e gli incentivi per investire nello sviluppo di specifici dispositivi medici sono scarsi. Pertanto, i pediatri spesso adattano i dispositivi medici per gli adulti, nonostante l'incertezza sulla sicurezza d'uso nella popolazione pediatrica. Questo delinea uno scenario di frequente uso *off-label* in cui i dati di sicurezza provengono per la maggior parte dalla segnalazione spontanea.

Questa revisione ha lo scopo di fornire una visione d'insieme del processo di revisione dell'FDA dei dispositivi medici nei bambini, con particolare riferimento a quelli di classe III, al fine di evidenziarne problematiche ed opportunità specifiche.

Le domande per i dispositivi medici cardiaci sono sottoposte all'FDA attraverso l'*Office of Device Evaluation (ODE) Division of Cardiovascular Disease (DCD) at the Center for Devices and Radiological Health (CDRH)*. All'interno della DCD le domande sono esaminate attraverso uno dei 5 rami del settore cardiovascolari: *Circulatory support and Prosthetic Devices; Pacing, Defibrillator and Leads; Cardiac Electrophysiology and Monitoring Devices; Interventional Cardiology Device; Peripheral Vascular Disease*. In linea generale il processo di valutazione richiede due fasi: quella preclinica e quella clinica. Vista l'alta variabilità esistente tra i diversi tipi di dispositivi cardiaci, l'FDA ha sviluppato linee-guida specifiche che descrivono i tipi di

saggi preclinici per ogni tipologia di dispositivo, prevedendo per i dispositivi combinati, come le valvole trans-catetere che presentano caratteristiche sia di *stent* vascolare che di valvola artificiale, dei protocolli specifici che combinino saggi di entrambi i dispositivi. Inoltre, qualora la fase preclinica non sia soddisfacentemente esaustiva, l'FDA incoraggia lo sviluppo di un primo studio di fattibilità denominato *first-in-human study*. A questa fase, segue quella clinica con alcune eccezioni quale ad esempio il *Debakey Ventricular Assist device Child* approvato senza uno studio clinico sulla base della possibilità di estrapolare il profilo beneficio/rischio di questa pompa dalla versione per adulti.

Il processo di revisione può seguire diverse vie:

- 1) *Pre-Market application* (PMA), è la via più comunemente seguita per l'approvazione di nuovi dispositivi di classe III. Richiede studi clinici di grandi dimensioni o randomizzati.
- 2) *Humanitarian Device Exemption* (HDE), introdotta nel 1997, è una via meno utilizzata è indirizzata ai dispositivi per condizioni rare e pertanto è appropriata per i dispositivi utilizzati per trattare malattie cardiache congenite. Richiede uno studio clinico a singolo braccio che utilizzi a controlli storici o criteri oggettivi di *performance* che dimostrino il "probabile beneficio". I dispositivi che seguono questa via non possono essere venduti per trarne profitto.
- 3) 510(k) è la via più seguita in assoluto per i dispositivi medici ed è ristretta ai dispositivi di classe II o con rischio moderato, come monitor cardiaci o ossimetri da polso. In questo caso è necessario dimostrare che il dispositivo sia sostanzialmente equivalente ad un altro esistente e già approvato dall'FDA.

In alcuni casi, poi può essere ritenuto necessario coinvolgere un *Federal Advisory Panel*, ovvero effettuare una consultazione pubblica della durata di un giorno che consente ad una commissione di esperti di discutere su efficacia e sicurezza di un dispositivo medico esprimendo un parere sull'approvazione, che comunque non è vincolante per l'FDA. Questa procedura è generalmente applicata quando il rapporto beneficio/rischio non è chiaro, quando c'è un sostanziale interesse su un particolare dispositivo o quando il dispositivo è il primo del suo genere e verosimilmente potrebbe cambiare significativamente la pratica clinica.

L'autore, C.S. Almond, riporta che in totale il numero di dispositivi medici cardiovascolari di cui è approvato l'uso nei bambini è piccolo. Nel 2008 l'FDA ha riportato un totale di 29 dispositivi ad alto rischio (di cui 27 con procedura PMA e 2 con HDE), di quali il 50% è stato classificato ad alto rischio ed il 71% è stato approvato per condizioni che possono essere ritrovate nei pazienti pediatrici.

Tra le barriere dell'approvazione dei dispositivi medici pediatrici l'autore sottolinea: la scarsa numerosità del campione, la significativa eterogeneità della popolazione, gli scarsi incentivi finanziari, le problematiche etiche, la difficoltà di stabilire un equilibrio tra familiari e medici, difficoltà logistiche.

Infine, l'autore, ricorda come la legge del 2007 *the Paediatric Medical devices Improvement and Safety Act* rappresenti una tappa importante nel tentativo di chiarire il profilo beneficio/rischio dei dispositivi medici per uso pediatrico e rendere l'uso *off-label* più sistematizzato.

In conclusione, l'autore sottolinea come la maggior parte dei dispositivi medici cardiaci usati nei bambini siano usati *off-label* in assenza di una caratterizzazione del profilo di sicurezza per questa popolazione. Le diverse difficoltà da affrontare per l'approvazione di tali dispositivi, quali la dimensione campionaria, l'eterogeneità e le considerazioni etiche, evidenziano il ruolo della sorveglianza *post-marketing*.

**Parole chiave:** dispositivi medici cardiovascolari, dispositivi medici pediatrici, Agenzie Regolatorie.

**Conflitto d'interesse:** l'autore dichiara di aver ricevuto fondi dall'FDA *Office of Orphan Products Development* e che l'articolo è stato supervisionato da esponenti dell'FDA.

**Riferimento bibliografico:** Almond CS. The FDA Review Process for Cardiac Medical Devices in Children: A Review for the Clinician. *Prog Pediatr Cardiol*. 2012; 33:105-109.

**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](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. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

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

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai

quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto: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](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---