



Newsletter numero 128 del 01.08.2013

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

- L'aspirina e il clopidogrel nello stroke minore e nell'attacco ischemico transitorio: lo studio Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events (CHANCE)
- Uso mirato di eparina, eparinoidi, eparina a basso peso molecolare per migliorare gli esiti dopo l'ictus ischemico acuto: una metanalisi di RCT condotta sui dati dei singoli pazienti
- Esperienza con vildagliptin in pazienti di età > 75 anni con diabete di tipo 2 e insufficienza renale moderata o severa
- Risoluzione della diarrea associata all'infezione da Clostridium difficile in pazienti affetti da cancro trattati con fidaxomicina o vancomicina
- Bevacizumab vs ranibizumab intravitreali per la gestione dell'edema maculare diabetico: uno studio randomizzato prospettico
- L'efficacia di agomelatina in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore ricorrente: uno studio placebo-controllato
- Crizotinib in confronto alla chemioterapia standard nel carcinoma polmonare avanzato ALK-positivo
- Sicurezza cardiovascolare dei broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione in soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

- Dispositivi Medici in evidenza -

- Ulcere pressorie connesse all'utilizzo di dispositivi medici e acquisite in ambiente ospedaliero nei bambini: una integrative review
- L'utilizzo di medicazioni nella prevenzione di ulcere pressorie causate da dispositivi medici
- Impatto della permeabilità di membrana e della purezza del dializzato sugli esiti cardiovascolari

L'aspirina e il clopidogrel nello stroke minore e nell'attacco ischemico transitorio: lo studio Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events (CHANCE)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'attacco ischemico transitorio (transient ischemic attack, TIA) e lo stroke ischemico acuto minore sono eventi comuni e spesso causa di invalidità. È stato dimostrato che per la profilassi secondaria degli eventi ischemici l'aspirina esercita effetti benefici modesti (CAST, Lancet 1997;349:1641-9; The International Stroke Trial (IST), Lancet 1997;349:1569-81). L'associazione aspirina+clopidogrel potrebbe esercitare effetti sinergici sull'aggregazione piastrinica (Herbert et al., Thromb. Haemost. 1998;80:512-8; Makkar et al., Eur. Heart J. 1998;19:1538-46). Tuttavia, ampi trial non hanno dimostrato alcun beneficio (Diener et al., Lancet 2004;364:331-7; Bhatt et al., N. Engl. J. Med. 2006;354:1706-17; The SPS3 Investigators. N. Engl. J. Med. 2012;367:817-25). Questi studi, che hanno arruolato pazienti con stroke di severità moderata e nessuno o solo pochi pazienti con TIA, non hanno valutato gli effetti dell'associazione nel periodo iniziale ad alto rischio successivo allo stroke. Tre piccoli studi pilota su pazienti con stroke minori o con TIA hanno invece dimostrato che la terapia di associazione esercita effetti tendenzialmente benefici con minimi problemi di sicurezza (Markus et al., Circulation 2005;111:2233-40; Kennedy et al., Lancet Neurol. 2007;6:961-9; Wong et al., Lancet Neurol. 2010;9:489-97).

Scopo dello studio CHANCE, randomizzato contro placebo in doppio cieco e double-dummy, è stato valutare se 3 mesi di trattamento con aspirina+clopidogrel, in confronto a quello con sola aspirina, possa diminuire il rischio di recidiva in pazienti ad alto rischio che hanno avuto un TIA o uno stroke ischemico.

Lo studio è stato condotto in 114 centri cinesi. Sono stati arruolati pazienti di età > 40 anni con diagnosi di stroke ischemico acuto minore o di TIA e capaci di intraprendere lo studio a 24 h dalla comparsa dei sintomi. Lo stroke ischemico acuto minore è stato definito per un punteggio > 3 sulla National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)^a. Il TIA come un'ischemia cerebrale focale, con risoluzione dei sintomi a 24 h e rischio moderato-alto di recidiva di stroke (punteggio > 4 al momento della randomizzazione sulla ABCD^b). Sono stati esclusi i pazienti con: emorragia; altre malattie cerebrali non ischemiche, malformazioni vascolari, tumori, ascessi; al basale sintomi sensoriali isolati, cambiamenti isolati della visione, capogiri o vertigini isolati senza riscontro di infarto acuto dalla TAC o dalla RMN della testa; invalidità moderata-maggiore al basale (punteggio > 2 sulla Rankin scale^c immediatamente prima dello stroke ischemico o del TIA indice); alla randomizzazione punteggio NIHSS > 4; chiara necessità d'impiego di anticoagulanti o controindicazione all'impiego dell'aspirina o del clopidogrel; storia di emorragia intracranica; terapia in atto da lungo tempo con farmaci antiaggreganti piastrinici o antinfiammatori non steroidei capaci di influenzare la funzione piastrinica; terapia con eparina o con farmaci anticoagulanti orali entro 10 giorni dalla randomizzazione; sanguinamento gastrointestinale o intervento chirurgico maggiore entro 3 mesi; rivascolarizzazione programmata o probabile entro 3 mesi dalla valutazione iniziale; intervento chirurgico programmato o altro trattamento richiedente la sospensione del trattamento in studio; stroke o TIA da angiografia o intervento chirurgico; una condizione non cardiovascolare severa con aspettativa di vita inferiore a 3 mesi. Sono state inoltre escluse le donne in età fertile non in trattamento anticoncezionale affidabile e prive di un esame di gravidanza negativo.

I pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono stati randomizzati a ricevere uno dei due trattamenti in studio. Il giorno 1 tutti i pazienti hanno ricevuto in aperto aspirina (da 75 a 300 mg a discrezione del medico). I pazienti assegnati al gruppo aspirina+clopidogrel hanno inoltre ricevuto il giorno 1 clopidogrel 300 mg, i giorni 2-90 clopidogrel 75 mg/die, i giorni 2-21 aspirina 75 mg/die e i giorni 22-90 il placebo dell'aspirina. I pazienti assegnati al gruppo aspirina hanno ricevuto i giorni 1-90 il placebo del clopidogrel e i giorni 2-90 aspirina 75 mg/die.

L'outcome primario di efficacia è stato un nuovo stroke (ischemico o emorragico) a 90 giorni. L'outcome primario di sicurezza è stato un qualunque evento di sanguinamento da moderato o severo. Outcome secondari chiave di efficacia hanno compreso un nuovo evento vascolare clinicamente importante (stroke ischemico o emorragico, infarto del miocardio, morte

vascolare), analizzato come composito e come outcome individuali. La morte vascolare è stata definita come il decesso per stroke, emorragia sistemica, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, embolia polmonare, morte cardiaca improvvisa o aritmia.

Tra ottobre 2009 e luglio 2012 sono stati valutati 41561 pazienti con stroke o TIA; 5170 sono stati arruolati e randomizzati al gruppo aspirina+clopidogrel (n=2584) o a quello aspirina (n=2586). I due gruppi sono risultati ben bilanciati per le caratteristiche al basale: mediana dell'età 62 anni (range interquartile, RI, 54-72 anni), percentuale di donne 33,8%. Il 65,7% ha avuto storia di ipertensione, il 21,1% di diabete mellito, il 20% di stroke ischemico e l'11,0% di ipercolesterolemia; il 43,0% è risultato in passato o in quel momento un fumatore. La mediana del tempo dall'esordio dell'evento alla randomizzazione è stata 13 h (il 50% dei pazienti di entrambi i gruppi è stato randomizzato entro le 12 h dall'esordio). L'evento indice è stato un TIA per 1445 pazienti (27,9%).

Nel corso del follow-up lo stroke è occorso in 212 pazienti (8,2%) del gruppo aspirina+clopidogrel e in 303 pazienti (11,7%) di quello aspirina (HR, 0,68; IC 95% 0,57-0,81; p<0,001). Lo stroke fatale o invalidante ha interessato 135 pazienti (5,2%) del gruppo aspirina+clopidogrel e 177 pazienti (6,8%) del gruppo aspirina (0,75; 0,60-0,94; p=0,01). Lo stroke ischemico è stato diagnosticato a 204 pazienti (7,9%) del gruppo aspirina+clopidogrel e a 295 pazienti (11,4%) del gruppo aspirina (0,67; 0,56-0,81; p<0,001). Lo stroke emorragico è stato diagnosticato a 8 pazienti (0,3%) di ciascun gruppo. L'outcome composito degli eventi vascolari si è verificato in 216 pazienti (8,4%) del gruppo aspirina+clopidogrel e in 307 pazienti (11,9%) del gruppo aspirina (0,69; 0,58-0,82; p<0,001). La percentuale di morte per qualsiasi causa è stata 0,4% in entrambi i gruppi. Sono morti per cause vascolari 6 pazienti (0,2%) nel gruppo aspirina+clopidogrel e 5 pazienti (0,2%) nel gruppo aspirina. Il TIA è occorso in 39 pazienti (1,5%) del gruppo aspirina+clopidogrel e in 47 pazienti (1,8%) del gruppo aspirina (p=0,36).

Emorragia moderata-severa è stata diagnosticata a 7 pazienti (0,3%) sia nel gruppo aspirina+clopidogrel sia in quello aspirina (0,3%; p=0,73). La frequenza di qualsiasi sanguinamento è stata 2,3% per il gruppo aspirina+clopidogrel e 1,6% per quello aspirina (1,41; 0,95-2,10; p=0,09).

Lo studio dimostra che, rispetto alla sola aspirina, l'associazione aspirina+clopidogrel entro le 24 h dall'esordio dei sintomi dello stroke ischemico minore o del TIA diminuisce il rischio di un nuovo stroke a 90 giorni del 32%. Inoltre, la terapia di associazione, confrontata a quella con la sola aspirina, non ha causato un significativo aumento dell'incidenza di emorragie.

Nell'interpretare i risultati è necessario tener presente che in questo studio sono stati arruolati pazienti ad alto rischio di recidiva di stroke ischemico e a basso rischio di emorragia. Osservando le curve dei pazienti sopravvissuti senza stroke-tempo si nota un gradino in corrispondenza dei primi giorni successivi all'evento indice. In questo periodo i due gruppi si sono differenziati in misura drammatica, mentre in seguito le frequenze di stroke sono risultate paragonabili. Questo dato sottolinea l'importanza di aver randomizzato i pazienti entro le 24 h dall'esordio dei sintomi. Il trial è stato condotto interamente in Cina. In confronto ad altri Paesi, in Cina è maggiore l'incidenza di aterosclerosi delle grosse arterie intracerebrale e la prevalenza di polimorfismi genetici che influenzano il metabolismo del clopidogrel.

Parole chiave: stroke ischemico minore e attacco ischemico transitorio, aspirina e clopidogrel, studio randomizzato e controllato.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato finanziato dal Ministero della Scienza e Tecnologia della Repubblica Popolare Cinese e non è stato riportato alcun rilevante conflitto di interesse.

Riferimento bibliografico: Wang et al. Clopidogrel and aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl. J. Med. 2013;369:11-19.

^a La National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) comprende 42 punti e a punteggio più alto corrisponde un deficit maggiore.

^b La valutazione ABCD definisce il rischio di stroke in base all'età, alla pressione arteriosa, alle caratteristiche cliniche, alla durata del TIA, alla presenza/assenza di diabete. I punteggi sono compresi nel range 0-7 e quelli più alti indicano un più alto rischio a breve termine.

^c I punteggi sulla Rankin scale sono compresi tra 0 (nessun sintomo) a 6 (morte).

Usò mirato di eparina, eparinoidi, eparina a basso peso molecolare per migliorare gli esiti dopo l'ictus ischemico acuto: una metanalisi di RCT condotta sui dati dei singoli pazienti

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Ogni anno l'ictus ischemico provoca circa 3 milioni di decessi nel mondo e 3,4 milioni di anni di invalidità a causa delle sue complicanze come il tromboembolismo venoso o arterioso. Come emerso da diversi RCT, non vi è evidenza di un netto beneficio delle eparine (non frazionata, a basso peso molecolare o di eparinoidi) sul rischio di mortalità o invalidità a lungo termine dopo un ictus, in quanto la riduzione del rischio di ricorrenza dell'ictus ischemico, di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare è controbilanciata dall'aumento del rischio di emorragia sintomatica cerebrale (intra ed extra cranica). Tuttavia, sia dalla pratica clinica sia dalle evidenze scientifiche emerge che l'eparina non frazionata e l'eparina a basso peso molecolare sono usate nella prevenzione della ricorrenza di ictus in pazienti ad alto rischio e come profilassi della trombosi venosa profonda ed embolia polmonare in pazienti con ictus. Differenti linee-guida nazionali raccomandano le dosi di eparina da impiegare in pazienti con ictus ritenuti ad alto rischio di tromboembolismo venoso o in quelli a basso rischio di emorragia.

Lo scopo di questa metanalisi è di valutare l'ipotesi che l'uso di eparina in pazienti ad alto rischio di tromboembolia venosa o arteriosa e il non uso di eparina in pazienti ad alto rischio di sanguinamento consentano di raggiungere esiti migliori dopo l'ictus ischemico. L'ipotesi potrebbe anche includere l'uso di tromboprolifassi in altri gruppi di pazienti.

Dopo revisione dell'ultima versione di Cochrane su anticoagulanti nell'ictus acuto, sono stati inclusi nella metanalisi i dati dei singoli pazienti estratti dai cinque più ampi RCT condotti sull'uso di eparine (eparina non frazionata, eparinoidi ed eparina a basso peso molecolare) vs aspirina o placebo nell'ictus ischemico acuto: third International Stroke Trial (IST-3), Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST), Heparin in Acute Embolic Stroke Trial (HAEST), Fraxiparin in Stroke Study for the treatment of ischemic stroke (FISS-tris). Sono stati esclusi altri 22 studi, a causa del limitato numero di partecipanti, della randomizzazione non chiaramente definita e della mancanza di una pronta disponibilità dei dati. Sono state estrapolate le seguenti caratteristiche basali dei pazienti: età, sesso, tempo dalla comparsa dell'ictus alla randomizzazione, livello di coscienza, deficit alla faccia, alle braccia o alle gambe, presenza di fibrillazione atriale alla randomizzazione, pressione sistolica alla randomizzazione e anamnesi di infarto del miocardio, ictus o diabete. Il danno neurologico iniziale è stato misurato utilizzando la scala del National Institutes of Health stroke (NIHSS); punteggi su altri tipi di scale sono stati convertiti in quelli NIHSS avvalendosi di un algoritmo di 8 domande sul deficit neurologico.

Sono stati valutati due outcome entro 14 giorni dalla randomizzazione: un outcome composto di eventi trombotici (embolia polmonare fatale e non, trombosi venosa profonda, infarto del miocardio, ricorrenza di ictus ischemico) e uno composto di eventi emorragici (emorragia intracranica fatale e non, o extracranica che ha comportato il decesso, trasfusione o intervento chirurgico). La morte o lo status di 'non indipendenza' dell'individuo alla fine del follow-up sono stati definiti come un punteggio da 3 a 6 della scala Rankin modificata (nei trial FISS e TAIST), lo stato di morte o la risposta affermativa alla domanda "hai avuto bisogno nelle due ultime settimane di un aiuto di un'altra persona per compiere le attività quotidiane?" (nei trial IST e HAEST), o un punteggio da 1 a 3 della scala Glasgow (nel trial TOAST). Alcuni studi hanno valutato il decesso e l'invalidità a 3 e a 6 settimane.

Poiché la ricerca in letteratura di un modello predittivo validato per eventi emorragici e per eventi trombotici a breve termine dopo un ictus moderato o grave non ha portato ad alcun risultato, sono stati sviluppati dei modelli predittivi per tutti gli eventi emorragici e per tutti gli eventi trombotici con i dati disponibili, utilizzando, dal set di dati dell'IST-3, le variabili che erano plausibilmente e significativamente associate ad un evento emorragico o trombotico.

La metanalisi è stata condotta su un totale di 22.655 pazienti con ictus ischemico, randomizzati al trattamento con anticoagulanti (eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare e eparinoidi), al trattamento con aspirina o al placebo. Entro 14 giorni dalla randomizzazione, circa un paziente su 20 ha manifestato un evento trombotico (n=1.302, 5,7%), principalmente come ricorrenza di ictus ischemico (n=817, 3,6%). Meno del 2% dei pazienti (n=372) ha presentato eventi emorragici significativi entro 14 giorni dalla randomizzazione, con la stessa proporzione tra emorragia intracranica (n=184, 0,8%) ed extracranica (n=207, 0,9%). Circa due terzi dei pazienti sono deceduti o rimasti invalidi al tempo dell'ultimo controllo del follow-up. I pazienti randomizzati al trattamento con eparina hanno presentato un aumento dell'1,6% del rischio di emorragia e una riduzione dell'1,4% del rischio di eventi trombotici, rispetto a quelli assegnati a placebo o ad aspirina. Per i pazienti assegnati a basse dosi di eparina, invece, è emersa la stessa riduzione del rischio di tromboembolia (1,4%) a fronte di un minore aumento di rischio emorragico (0,5%), rispetto a quelli trattati con aspirina o placebo. I pazienti che hanno manifestato un evento emorragico o trombotico nelle due settimane successive all'ictus sono risultati a più alto rischio di decesso o invalidità. L'analisi univariata ha evidenziato che età, fibrillazione atriale, infarto visibile alla TAC e un alto punteggio del NIHSS sono fattori predittivi di rischio di eventi trombotici dopo un ictus. Il modello predittivo sviluppato con queste 4 variabili e applicato al dataset del trial IST ha distinto moderatamente bene i pazienti con e senza esito trombotico. Altri modelli predittivi sviluppati con le stesse variabili hanno fornito risultati simili relativamente al tromboembolismo venoso sintomatico. L'età, l'aumento del punteggio del NIHSS e la fibrillazione atriale sono risultati singolarmente fattori predittivi di eventi emorragici e l'applicazione del modello predittivo con queste tre variabili ha discriminato solo moderatamente tra i pazienti con e senza evento emorragico. I pazienti di ciascun trial sono stati suddivisi in 16 quartili in base al rischio di eventi emorragici e al rischio di eventi trombotici. Nessun gruppo ha dimostrato un beneficio netto delle eparine vs l'aspirina o il placebo nella prevenzione della mortalità o dell'invalidità al termine del follow-up.

Il trattamento con eparina, eparinoidi o eparina a basso peso molecolare non riduce il rischio di mortalità o invalidità in pazienti con ictus ischemico che hanno un rischio più alto di eventi trombotici e un rischio più basso di eventi emorragici. Pertanto, le linee guida che raccomandano l'uso routinario o selettivo di eparine in tali pazienti dovrebbero essere riviste.

Nell'interpretazione dei risultati va, comunque, considerata la presenza di alcuni limiti della metanalisi: a) i modelli sviluppati erano solo moderatamente predittivi per eventi emorragici o trombotici, seppure in linea con modelli creati in precedenti studi; avrebbero potuto dimostrare una performance migliore se fossero state considerate altre variabili, come insufficienza renale o storia pregressa di trombosi venosa o di emorragia gastrointestinale; b) le variabili sono state estratte dai diversi trial in modo differente, per cui non possono essere esclusi degli errori casuali; inoltre, i trial inclusi avevano come obiettivo primario la raccolta di dati sulla mortalità e sull'invalidità, piuttosto che altre variabili, per cui potrebbero mancare molti eventi limitando così la performance discriminativa dei modelli predittivi.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che la mancanza di una buona performance dei modelli predittivi riduce la qualità e la solidità delle conclusioni riportate dagli autori. Inoltre, i trial sono poco rappresentativi, per cui rimane poco chiaro il bilancio beneficio/rischio delle eparine in pazienti con attacco ischemico transitorio acuto o ictus ischemici minori, i quali presentano un rischio più basso di emorragie secondarie poiché non hanno riportato importanti aree di necrosi cerebrale acuta.

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse aziende farmaceutiche o istituti di ricerca.

Parole chiave: eparine, mortalità e invalidità post-ictus, metanalisi.

Riferimenti bibliografici Whiteley et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecularweight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2013; 12: 539-45.
Eikelboom JW, Hart RG. Anticoagulant therapy in acute brain ischaemia. *Lancet Neurol* 2013; 12: 526-7.

Esperienza con vildagliptin in pazienti di età 75 anni con diabete di tipo 2 e insufficienza renale moderata o severa

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è una patologia in crescita che interessa un numero sempre maggiore di persone di età 75 anni e rappresenta la principale causa di nefropatia cronica. Si stima che tra il 25% e il 40% dei pazienti con T2DM sviluppi un'insufficienza renale (IR) e che i pazienti con T2DM rappresentino circa 1/3 di tutti i casi di nefropatia allo stadio terminale (ESRD) con necessità di dialisi. La popolazione anziana con T2DM e IR moderata o severa rappresenta una popolazione fragile, per la quale un trattamento efficace rappresenta una sfida poiché limitato dall'alta prevalenza di politrattamenti e di comorbidità. Inoltre, in questi pazienti è presente un alto rischio di effetti collaterali, in particolare di ipoglicemia trattamento-correlata, il cui rischio aumenta marcatamente con l'età. Vildagliptin è un inibitore della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) che agisce migliorando la sensibilità e la risposta delle cellule pancreatiche al glucosio. Studi clinici su un ampio spettro di pazienti, inclusi pazienti anziani, pazienti con IR e/o pazienti trattati con insulina, hanno evidenziato un rischio di ipoglicemie da vildagliptin simile al placebo. Dati su una popolazione vulnerabile e difficile da trattare come gli anziani affetti da T2DM e IR appaiono necessari.

Obiettivo del presente studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin in una popolazione particolarmente vulnerabile di pazienti di età 75 anni affetti da T2DM e IR moderata-severa.

Si tratta di una sub-analisi post-hoc di dati ottenuti da uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli della durata di 24 settimane che ha consentito la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di vildagliptin (50 mg/die) vs placebo in 515 pazienti con T2DM e IR moderata (n=294) o severa (n=221). Criteri di inclusione sono stati: età 18-85 anni, BMI 18-42 kg/m², emoglobina glicata (HbA1c) 6,5-10% e T2DM trattato o non trattato con sulfonilurea (SU), inibitori di alfa-glucosidasi (AGI), tiazolidinedione (TZD), insulina, meglitinide o una combinazione di questi farmaci a dosaggio stabile nelle ultime 4 settimane. La dieta o l'apporto calorico non sono stati monitorati durante lo studio. L'aggiunta o l'intensificazione del trattamento insulinico sono state definite come trattamento di supporto. Dopo un periodo di run-in con placebo di 2 settimane in singolo cieco, i pazienti sono stati randomizzati a vildagliptin 50 mg/die (n=289) o placebo (n=226). HbA1c, glicemia a digiuno (FPG, fasting plasma glucose) e peso corporeo sono stati misurati regolarmente a intervalli di 4 settimane. Episodi ipoglicemici sono stati definiti in caso di sintomi suggestivi di ipoglicemia confermati da una misurazione all'automonitoraggio glicemico (SMBG, Self-monitored blood glucose) <3,1 mmol/l. L'ipoglicemia è stata definita severa in caso di episodi che hanno richiesto l'assistenza di un'altra persona. Tutti gli eventi avversi (EA) sono stati registrati e valutati in termini di severità e possibile relazione con l'impiego dei farmaci in studio. La velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR, estimated glomerular filtration rate) è stata ricavata con il metodo MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study method).

Sono stati inclusi nell'analisi 105 pazienti (50 nel gruppo vildagliptin e 55 in quello placebo) con IR moderata o severa ed età 75 all'ingresso in studio. I pazienti più anziani presentavano un'età media di 78,1 anni e un eGFR medio di 35,3 ml/min/1,73 m². Quasi 1/3 dei pazienti aveva un'età 75 anni e IR severa e i rimanenti 2/3 circa avevano IR moderata. I pazienti randomizzati avevano una HbA1c media di 7,8%, una FPG media di 8,5 mmol/l e un BMI medio di 30,5 kg/m² e la maggior parte era in trattamento sia con insulina (~55%) o ipoglicemizzanti orali (OAD) in monoterapia (~25%) sia con una terapia di associazione con insulina e OAD (~13%). I pazienti avevano un T2DM di lunga data (in media di 16,2 anni, con 2/3 dei pazienti con diagnosi di T2DM a 10 anni), quasi tutti i pazienti (96,2%) erano ipertesi e il 68,6% era dislipidemico. Inoltre, più della metà dei pazienti presentava un alto rischio cardiovascolare (CV), definito da storia di precedenti eventi CV e cerebrovascolari (CCV). La presenza di patologie concomitanti rifletteva anche il numero di farmaci assunti da ogni paziente: 84,8% dei pazienti assumeva un numero 5 di farmaci (oltre agli antidiabetici), 95,2% assumeva farmaci antipertensivi e 64,8% era trattato con farmaci ipolipemizzanti. Nel

gruppo di pazienti con età ≥ 75 anni con T2DM e IR moderata-severa, che ha ricevuto vildagliptin in aggiunta alla terapia di base, il cambiamento medio aggiustato (AM) di HbA1c dal basale ($7,8\% \pm 0,2\%$) alla settimana 24 è stato $-1,0\% \pm 0,2\%$, mentre nei pazienti che hanno ricevuto il placebo in aggiunta alla terapia di base il AM dal basale ($7,9\% \pm 0,1\%$) alla settimana 24 è stato $-0,2\% \pm 0,2\%$. La differenza tra i 2 gruppi è risultata significativa: $0,8\% \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$). La percentuale di pazienti trattati con vildagliptin che ha raggiunto l'endpoint di HbA1c $\geq 7,5\%$ è stata quasi il doppio rispetto a quella dei pazienti del gruppo placebo ($51,9\%$ vs $26,3\%$). Anche la FPG è diminuita nel gruppo vildagliptin: la AM per il gruppo vildagliptin è stata $-1,1 \pm 0,6$ mmol/l (al basale $8,9 \pm 0,5$ mmol/l), tuttavia, la differenza tra i trattamenti non è risultata statisticamente significativa ($-0,9 \pm 0,5$ mmol/l, $p = 0,088$). Il peso corporeo è rimasto stabile nel gruppo vildagliptin: la media del peso al basale era $81,1 \pm 2,0$ kg e la AM è stata $0,4 \pm 7,0$ kg. Nel gruppo placebo, la AM è stata $-1,0 \pm 7,0$ kg dal basale di $79,8 \pm 1,9$ kg ($p = 0,015$ vs vildagliptin). I livelli di glicemia marcatamente bassi raggiunti con vildagliptin vs placebo non sono stati associati a un incremento del rischio di ipoglicemia. Il tasso di ipoglicemia è stato 0,49 eventi per paziente/anno con vildagliptin e 0,96 eventi per paziente/anno con placebo ($p = 0,970$). Espresso in numero assoluto, nel gruppo vildagliptin sono stati riportati un totale di 11 eventi in 5 pazienti, mentre nel gruppo placebo sono stati riportati un totale di 23 eventi in 4 pazienti. Episodi ipoglicemici severi si sono verificati raramente in entrambi i gruppi (1 solo paziente del gruppo vildagliptin e nessun paziente del gruppo placebo) e nessun paziente in entrambi i gruppi ha interrotto il trattamento a causa di ipoglicemia. Il profilo complessivo di EA è stato simile nei pazienti più anziani con IR moderata-severa che hanno ricevuto vildagliptin o placebo. Gli EA ($58,0\%$ vs $72,7\%$) e l'interruzione del trattamento a causa degli EA ($4,0\%$ vs $9,1\%$) sono stati riportati con una più bassa frequenza tra i pazienti più anziani con IR moderata-severa che hanno ricevuto vildagliptin rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo, e l'incidenza di EA seri è stata paragonabile nei 2 gruppi di trattamento ($14,0\%$ vs $16,4\%$). Nessun paziente trattato con vildagliptin è deceduto, 3 pazienti ($5,5\%$) del gruppo placebo sono deceduti (1 per infarto del miocardio, 1 per shock cardiogeno e 1 per emorragia gastrointestinale). Quando è stata effettuata un'analisi tramite SOC (System organ class) per le patologie d'interesse in questa popolazione di pazienti anziani con IR moderata-severa, è stata riportata una bassa incidenza di EA con vildagliptin vs placebo per le patologie cardiache ($4,0\%$ vs $18,2\%$) e gastrointestinali ($8,0\%$ vs $20,0\%$). Il tasso di infezioni e infestazioni, di patologie muscoloscheletriche e del connettivo, patologie del sistema nervoso e patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo è stato simile tra i 2 gruppi. Gli EA più comunemente riportati sono stati: edema ($12,0\%$ con vildagliptin vs $16,4\%$ con placebo), nasofaringite ($12,0\%$ vs $7,3\%$) e vertigini ($4,0\%$ vs $14,5\%$). La maggior parte degli EA in entrambi i gruppi di trattamento sono stati lievi o moderati, e solo 8% dei pazienti nel gruppo vildagliptin e il 12% dei pazienti del gruppo placebo ha presentato EA seri.

Un limite dello studio è rappresentato dal fatto che nonostante l'età media della popolazione fosse 78,1 anni, la maggiore età è stata 85 anni per cui i dati non possono essere estrapolati a una popolazione con età superiore a 85 anni. Ulteriore limite è rappresentato dal fatto che i risultati sono basati su un numero considerevole ma su una popolazione limitata di pazienti.

In una popolazione di pazienti vulnerabili come quelli di età ≥ 75 anni con T2DM e IR moderata o severa, vildagliptin è stato ben tollerato ed efficace, senza incremento del tasso di ipoglicemia rispetto al placebo e dimostrando un marcato miglioramento del compenso glicemico.

Conflitto di interesse: gli autori sono dipendenti di Novartis.

Parole chiave: vildagliptin, età ≥ 75 anni, sub-analisi post-hoc.

Riferimenti bibliografici: Schweizer A, Dejager S. Experience with vildagliptin in patients ≥ 75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Ther.* 2013 Jul 3 [Epub ahead of print].

SOC: System organ class è uno dei 5 livelli gerarchici in cui si sviluppa MedDRA che rappresenta una terminologia medica internazionale clinicamente validata usata dalle autorità regolatorie e dalle industrie farmaceutiche per l'inserimento e il trasferimento dei dati, per la loro analisi e per le presentazioni. La

terminologia è utilizzata durante tutto il processo regolatorio, dal pre-marketing al post-marketing per la codifica di reazioni avverse o patologie.

Risoluzione della diarrea associata all'infezione da Clostridium difficile in pazienti affetti da cancro trattati con fidaxomicina o vancomicina

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

La diarrea associata all'infezione da Clostridium difficile (CDAD o CDI) è una condizione opportunistica frequente nei pazienti ospedalizzati. L'esposizione ad antibiotici, soprattutto quelli ad ampio spettro d'azione, l'età avanzata e le comorbidità sono fattori di rischio indipendenti. La patologia può autolimitarsi o progredire fino allo sviluppo di colite, ileo o megacolon tossico. Le terapie usualmente impiegate in clinica sono metronidazolo e vancomicina. Recentemente la fidaxomicina è stata approvata per il trattamento dell'infezione da C. difficile negli Stati Uniti e in Europa.

L'incidenza della CDAD è stata calcolata essere pari a 1,7 infezioni per 1000 giorni-paziente negli individui affetti da patologie oncologiche e a 2,4 per 1000 giorni-paziente nei trapiantati con cellule staminali ematopoietiche. La CDAD è, quindi, 6 e 9 volte più frequente nei malati oncologici ed ematologici, rispettivamente, se paragonati ad altri degenti. La depressione delle difese immunitarie, le prolungate ospedalizzazioni, l'esposizione alla chemioterapia e ai trattamenti antibiotici ripetuti contribuiscono ad aumentare il rischio di CDAD in questi pazienti. In letteratura la CDAD è stata associata, nel paziente oncologico, ad aumento della mortalità, ritardo nell'esecuzione di chemioterapia o radioterapia e prolungamento delle ospedalizzazioni. Il fatto che le condizioni favorevoli all'insorgenza dell'infezione permangano predispone, poi, il paziente alle recidive. Il metronidazolo è solitamente poco tollerato dai pazienti oncologici a causa degli effetti collaterali correlati al trattamento (nausea, mucositi, gastriti); mentre l'aumentato impiego della vancomicina ha portato allo sviluppo di enterococchi vancomicina-resistenti.

Scopo di questa analisi post-hoc è confrontare l'outcome dopo il trattamento con vancomicina o fidaxomicina della CDAD in pazienti oncologici.

L'analisi include i dati di due studi indipendenti, randomizzati in doppio cieco e controllati: lo studio NCT00314951 condotto da aprile 2006 a luglio 2008 in Canada e negli Stati Uniti e lo studio NCT00468728 condotto da aprile 2007 a novembre 2009 in Canada, Stati Uniti ed Europa. Sono stati arruolati pazienti con età > 16 anni, che avessero avuto più di tre scariche di feci non formate nelle 24 h precedenti la randomizzazione, per cui fosse stata confermata l'infezione da C. difficile tramite la ricerca delle tossine A e/o B entro 48 h dalla comparsa delle scariche e che avessero in anamnesi non più di un episodio di CDAD nei 90 giorni precedenti. I pazienti erano randomizzati a 10 giorni di trattamento con fidaxomicina (200 mg 2 volte/die) o vancomicina (125 mg 4 volte/die) assunte per via orale. Affinché tutti i pazienti ricevessero 4 compresse e la cecità fosse mantenuta i pazienti trattati con fidaxomicina ricevevano 2 compresse di placebo. È stata proibita l'assunzione di farmaci o sostanze che potessero influenzare l'outcome, mentre sono state permesse 4 dosi di metronidazolo o vancomicina le 24 h precedenti la randomizzazione.

Su una popolazione di 1105 pazienti sono stati identificati 183 pazienti (16,6%) con un tumore solido in fase attiva, una neoplasia ematologica o entrambe. Dei 183 pazienti (87 fidaxomicina vs 96 vancomicina), 153 avevano ricevuto almeno l'80% dell'intera quantità prescritta oppure otto giorni di terapia. Le analisi statistiche di sicurezza ed efficacia sono state effettuate comprendendo tutti coloro che avessero ricevuto almeno una dose del farmaco in studio (intent-to-treat modificata).

Sono state confrontate guarigione clinica, recidiva, risposta mantenuta a 4 settimane dopo un ciclo completo di terapia, morte da tutte le cause ed eventi avversi, fra pazienti affetti o meno da tumore e fra i due bracci di trattamento. La diarrea è stata monitorata contando le scariche di feci non formate nelle 24 h durante i 10 giorni di trattamento e per i 2 giorni successivi. Il tempo di risoluzione della diarrea è stato calcolato come tempo in ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio all'ultima scarica di feci non formate per 2 giorni

consecutivi in cui le scariche si fossero mantenute 3. La guarigione clinica era definita come risoluzione della diarrea e quindi 3 scariche di feci non formate nelle 24 h per 2 giorni consecutivi prima della fine del trattamento o 2 giorni dopo. La recidiva era definita dalla comparsa di 3 scariche nelle 24 h, dalla presenza nelle feci delle tossine A e/o B e dalla necessità di ripetere il trattamento antibiotico. I pazienti in cui la diarrea si era risolta venivano valutati nel corso di un follow-up a cui seguiva una visita di fine trattamento a 28 giorni. A 10 giorni veniva valutato il successo dell'antibioticoterapia, valutando segni e sintomi della CDAD. La risposta mantenuta era definita dall'assenza di scariche, e quindi di recidive, senza antibioticoterapia.

Le caratteristiche di base della popolazione erano simili fra i due gruppi di trattamento. Rispetto agli individui non affetti da patologia tumorale, i pazienti oncologici erano più frequentemente di sesso maschile, ricoverati, ipoalbuminemici, al primo episodio di CDAD, trattati sia con antibiotici e leucopenici (14,1% con leucociti $<3,8 \times 10^9/L$ vs 3,1% dei pazienti senza cancro).

I pazienti oncologici sono stati correlati a una minor percentuale di guarigioni cliniche (79,2% vs 88,6%; $p < 0,001$) e ad un maggior tempo alla risoluzione della diarrea (log-rank $p < 0,001$; 100 h [IC 95%, 71-119 h] vs 55 h [53-58 h]). Il tasso di recidive era simile nei due gruppi (21,4% nei pazienti affetti da neoplasia vs 20,0%; $p = 0,693$). I soggetti a cui fosse stato diagnosticato un cancro avevano una minor risposta mantenuta a 4 settimane dopo un ciclo completo di terapia (62,3% vs 70,9%; $p = 0,020$). Anche se sono state evidenziate differenze nei tassi di risposta a seconda del tipo di tumore (solido o ematologico) o in relazione alla chemioterapia, il campione in studio era troppo piccolo per trarre conclusioni definitive. Valutando la risposta nei sottogruppi di trattamento si è potuto notare che la percentuale di guarigioni cliniche era simile nei soggetti trattati con fidaxomicina, sia che essi fossero o meno affetti da cancro; mentre era inferiore nei pazienti oncologici che avevano assunto vancomicina, se paragonati ai soggetti non neoplastici randomizzati a ricevere lo stesso antibiotico. La percentuale di guarigioni cliniche era simile nei pazienti senza cancro trattati con fidaxomicina o vancomicina (88,5% vs 88,7%; $p = 0,913$), mentre era maggiore nei soggetti oncologici trattati con fidaxomicina vs vancomicina (85,1% vs 74,0%, rispettivamente; OR=2,0; 0,95-4,22; $p = 0,065$). Il tempo medio alla risoluzione della diarrea era 74 h (54-103 h) nei pazienti affetti da neoplasia randomizzati a ricevere fidaxomicina vs 123 h nei trattati con vancomicina (78-142 h); log-rank $p = 0,045$ (nei pazienti non oncologici questo tempo era simile: 54 h fidaxomicina vs 58 h vancomicina).

Dai dati presentati emerge quanto la presenza di una neoplasia maligna influenzi maggiormente il trattamento con vancomicina vs fidaxomicina: la differenza nel tempo medio alla risoluzione della diarrea fra pazienti con o senza patologia maligna era 20 h con fidaxomicina e 65 h con vancomicina (log-rank $p < 0,001$). La probabilità di recidiva era circa il doppio per i pazienti trattati con vancomicina rispetto a quelli trattati con fidaxomicina, così come la risposta mantenuta (risposta senza recidive) era superiore nei pazienti trattati con fidaxomicina, indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero o meno il cancro. La probabilità di una risposta mantenuta a 4 settimane dopo un ciclo completo di terapia era più di 2,5 volte superiore nei pazienti neoplastici randomizzati a ricevere fidaxomicina vs vancomicina (OR=2,56; 1,37-4,77; $p = 0,003$).

I dati sono stati confermati tramite un'analisi multivariata che ha tenuto conto della presenza o assenza di cancro, così come di possibili marcatori clinici che potessero riflettere la severità della CDAD o delle possibili conseguenze della patologia neoplastica o del trattamento chemioterapico a cui il paziente era stato sottoposto. Nell'intera popolazione intent-to-treat modificata (N=1105), le variabili età, braccio di trattamento, albumina sierica, livello dei leucociti al di fuori del normale range (alti o bassi), trattamento concomitante con antibiotici, tumore (solido, ematologico o entrambi) e chemioterapia, sono state incluse in un modello di regressione logistica. Il trattamento con fidaxomicina è rimasto associato in modo statisticamente significativo a una maggior probabilità di andare incontro ad una risposta mantenuta dopo antibioticoterapia (OR=1,86; $p < 0,001$) e ad una minor probabilità di recidive (OR=0,45; $p < 0,001$). La probabilità di risposta clinica diminuiva con l'aumentare dell'età (OR=0,98; $p = 0,012$), con bassi livelli di albumina sierica (OR=0,35 con albumina $<2,5$ g/dl; $p < 0,001$), se era in corso una terapia antibiotica concomitante per un'altra infezione (OR=0,69; $p = 0,092$) e se era presente cancro (OR=0,60; $p = 0,043$).

Il tasso di eventi avversi era simile fra i due bracci di trattamento: con 81 (85,3%) su 95 pazienti che avevano assunto fidaxomicina e 81 (83,5%) su 97 soggetti randomizzati a ricevere vancomicina che hanno sviluppato almeno un evento avverso. Sono state registrate 36 (6,4%) vs 38 (6,5%) morti nei gruppi fidaxomicina e vancomicina, rispettivamente. Fra i pazienti affetti da cancro vi sono state 13/95 (13,7%) vs 13/97 (13,4%) morti per qualsiasi causa, nei gruppi fidaxomicina e vancomicina, rispettivamente.

In questa analisi post-hoc il trattamento della CDAD con fidaxomicina (200 mg 2 volte/die), in pazienti affetti da cancro, è stato associato ad una miglior risposta clinica mantenuta a 4 settimane dopo un ciclo completo di antibiotico terapia e a una minor probabilità di recidiva. Sono, però, necessari altri studi volti a indagare la superiorità, nella popolazione oncologica, di fidaxomicina vs vancomicina.

Parole chiave: Clostridium difficile, fidaxomicina e vancomicina, analisi post-hoc.

Conflitti di interesse: diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche. Lo studio è stato finanziato da Optimer Pharmaceuticals.

Bibliografia

Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Patients With Cancer Treated With Fidaxomicin or Vancomycin. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19):2493-9. doi: 10.1200/JCO.2012.45.5899. Epub 2013 May 28.

Bevacizumab vs ranibizumab intravitreali per la gestione dell'edema maculare diabetico: uno studio randomizzato prospettico A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

L'edema maculare (EM) è la causa principale della ridotta acuità visiva in pazienti con retinopatia diabetica. La fotocoagulazione laser è stato il trattamento standard per decenni, in seguito alla dimostrazione della sua efficacia nell'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) e in altri trial più recenti. Tuttavia, il miglioramento dell'acuità visiva post-laser si osserva raramente e spesso si ha ricorrenza o persistenza dell'EM. Quindi c'è la necessità di trattamenti migliori, in particolare per la forma diffusa, coinvolgente la fovea, poiché la forma focale ha una prognosi migliore dopo trattamento laser. Tra i trattamenti farmacologici attualmente disponibili, gli agenti antiangiogenici come bevacizumab e ranibizumab sono stati associati a un miglioramento dell'acuità visiva e un favorevole rimodellamento dell'architettura maculare. Ranibizumab, che è stato valutato in studi randomizzati prospettici di Fase 3, è associato a un miglioramento degli outcome di acuità visiva, rispetto al laser focale o a griglia.

Lo scopo era confrontare l'acuità visiva e gli outcome alla tomografia a coerenza ottica spectral domain (SDOCT), associati alla somministrazione intravitreale (iv) di bevacizumab vs ranibizumab, per la gestione dell'edema maculare diabetico.

Si tratta di uno studio randomizzato prospettico, condotto tra luglio 2010 e agosto 2011 nel dipartimento di Oftalmologia dell'Università di San Paolo (Brasile). Sono stati arruolati 48 pazienti con EM diabetico in almeno un occhio e sono stati randomizzati a ricevere 1,5 mg (0,06 cc) di bevacizumab iv o 0,5 mg (0,05 cc) di ranibizumab iv, al basale e in seguito mensilmente, se lo spessore del sottocampo maculare centrale era superiore a 275 µm. Sono stati inclusi pazienti con le seguenti caratteristiche: EM diabetico coinvolgente il centro, definito da uno spessore del sottocampo centrale >300 µm alla SDOCT, nonostante almeno una seduta di fotocoagulazione laser maculare a 3 mesi; acuità visiva con la migliore correzione (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) tra 0,3 logMAR (equivalente di Snellen 20/40) e 1,6 logMAR (equivalente di Snellen: 20/800)*. I criteri di esclusione erano: trazione vitreo-maculare alla SDOCT; retinopatia diabetica proliferativa richiedente fotocoagulazione panretinica nell'immediato o presumibilmente nei successivi 12 mesi; essudato capillare maculare alla fluorangiografia; storia di glaucoma o ipertensione oculare (pressione >22 mmHg); patologia

oculare (diversa dal diabete) che, secondo l'opinione dello sperimentatore, poteva interessare l'edema maculare o alterare l'acuità visiva durante lo studio (occlusione venosa retinica, uveite o altre patologie oculari infiammatorie, glaucoma neovascolare); terapia corticosteroidica sistemica; qualsiasi condizione che potesse precludere il follow-up. Ogni paziente è stato sottoposto ad un esame oftalmologico completo, che includeva: la misurazione della BCVA, in accordo al protocollo di rifrazione ETDRS standardizzato**; la tonometria ad applanazione; la biomicroscopia con lampada a fessura; l'esame indiretto del fundus oculi e l'angiografia ad alta risoluzione con fluoresceina. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a OCT Fourier-domain ed è stato loro misurato lo spessore retinico. Lo spessore del sottocampo centrale è stato calcolato automaticamente come spessore medio di una regione maculare centrale di 1000 µm di diametro, centrato sulla fovea del paziente. Se tutti e due gli occhi erano idonei per il trattamento e il paziente acconsentiva a trattarli entrambi con una terapia anti-VEGF, un occhio riceveva il trattamento randomizzato e il controlaterale riceveva l'altro agente il giorno successivo. Dopo l'iniezione, la perfusione dell'arteria centrale della retina era confermata mediante oftalmoscopia indiretta. Se in seguito a tre iniezioni non si constatava una riduzione dello spessore del sottocampo centrale 10% o un incremento nella BCVA di almeno 5 lettere rispetto al basale, il paziente poteva, a discrezione dell'oculista curante, essere sottoposto a fotocoagulazione con laser focale o a griglia, oppure continuare a ricevere lo stesso farmaco per ulteriori 3 visite consecutive. Il follow-up era di 48 settimane. I pazienti sono stati riesaminati mensilmente con le stesse procedure utilizzate al basale, tranne l'angiografia con fluoresceina, ripetuta solo all'ultima visita.

Gli outcome erano: variazioni nella BCVA, variazioni nello spessore del sottocampo centrale, incidenza di complicazioni.

Dei 48 pazienti arruolati, 45 hanno completato il follow-up (60 occhi; ranibizumab: 28; bevacizumab: 32) e sono stati inclusi nell'analisi degli outcome; tutti sono stati inclusi nelle analisi di sicurezza. Il 40% degli occhi (24/60) era affetto da retinopatia diabetica proliferativa, trattata con fotocoagulazione panretinica almeno 6 mesi prima della valutazione iniziale. La durata media dell'EM, stimata in base all'anamnesi, era 37,3 mesi per bevacizumab e 38,1 mesi per ranibizumab. L'intervallo tra l'ultimo trattamento con anti-VEGF o steroidi e l'arruolamento nello studio era 6 mesi. Al basale, la BCVA media espressa in logMAR±errore standard (SE) era 0,60 (20/80 l'equivalente di Snellen)±0,05 nel braccio bevacizumab e 0,63 (20/85)±0,05 in quello ranibizumab (P=0,680). In entrambi è stato osservato un miglioramento significativo della BCVA media a tutte le visite dello studio (P<0,05), rispetto al basale. Il miglioramento medio più elevato si è osservato alle settimane 44 e 48 (-0,23±0,02 logMAR: ~2,5 linee ETDRS) nel braccio bevacizumab e alla settimana 48 (-0,29±0,04 logMAR: ~3 linee ETDRS) in quello ranibizumab. Il miglioramento era maggiore per ranibizumab rispetto a bevacizumab alle settimane 8 (0,46±0,06 vs 0,48±0,06; P=0,0318) e 32 (0,36±0,04 vs 0,41±0,06; P=0,0415), con un trend verso la significatività alle settimane 28, 36 e 40 (P<0,10). Non è stata osservata differenza significativa fra i due gruppi nella proporzione di occhi che hanno perso o guadagnato 10 o 15 lettere ETDRS (P>0,05). Al basale, lo spessore medio del sottocampo centrale era 451±22 µm e 421±23 µm rispettivamente per bevacizumab e ranibizumab (P=0,4062) e una riduzione significativa è stata osservata in entrambi i gruppi a tutte le visite (P<0,05), senza differenze nell'entità della riduzione. Tuttavia, c'era una maggiore proporzione di occhi con spessore del sottocampo centrale 275 µm nel gruppo ranibizumab rispetto a quello bevacizumab alla settimana 4 (P=0,0029), 28 (P=0,0077), 36 (P=0,0028) e 44 (P=0,0292). La massima riduzione si è ottenuta alla settimana 44 nel gruppo ranibizumab (-136±23 µm) e alla settimana 48 per bevacizumab (-126±25 µm). Il numero medio di iniezioni era maggiore per bevacizumab (9,84±0,55) che ranibizumab (7,67±0,60; P=0,005). Nel braccio bevacizumab, 16 occhi hanno ricevuto 12 iniezioni vs 4 occhi di quello ranibizumab. Due pazienti (2 occhi), 1 per braccio, sono stati sottoposti a laser-terapia di salvataggio. Il numero di occhi che soddisfacevano i criteri per la terapia di salvataggio, era maggiore per bevacizumab (9 vs 4; P=0,042). L'analisi multivariata, che ha confrontato i primi due outcome fra i gruppi, tenendo conto del numero di iniezioni, BCVA al basale e spessore del sottocampo centrale, ha dimostrato un'influenza significativa del BCVA basale sul BCVA al follow-up (P<0,001), ma nessun'altra differenza tra gruppi (P=0,051). Per quanto riguarda gli eventi avversi, non è stato osservato un cambiamento della pressione intraoculare media (P<0,05). Nel braccio bevacizumab, un paziente ha avuto una progressione clinicamente significativa della cataratta dopo la 9^a visita,

e uno emorragia transitoria del vitreo, in seguito a un distacco acuto posteriore dello stesso. Due pazienti del gruppo ranibizumab hanno sviluppato endoftalmite e un paziente ha avuto un aumento della pressione sanguigna, controllato con antipertensivi orali. Un paziente che ha ricevuto entrambi i trattamenti, ha sviluppato un transitorio peggioramento della funzionalità renale.

Viene confermata l'efficacia di ranibizumab sulla BCVA, dimostrata in studi recenti, tuttavia, il calcolo della dimensione campionaria era stato fatto sulla differenza dello spessore del sottocampo centrale, per cui non si possono trarre conclusioni definitive. Nei 15 pazienti trattati bilateralmente, bisogna tener conto di un possibile effetto cross-over di un farmaco sull'occhio controlaterale. Non sembra esserci associazione tra l'iniezione intravitreale di anti-VEGF e l'aumento di pressione intraoculare, argomento dibattuto in studi precedenti. Il tasso relativamente alto di endoftalmite (2/553) poteva essere dovuto a caratteristiche legate al paziente, quali basso stato socio-economico e abitudini igieniche. La somministrazione di anti-VEGF in entrambi gli occhi potrebbe incrementare il rischio di complicanze sistemiche.

In conclusione, bevacizumab e ranibizumab intravitreali hanno determinato un simile effetto sullo spessore del sottocampo centrale, in pazienti con edema maculare diabetico, a un anno di follow-up. Ranibizumab era associato a un maggiore miglioramento dell'acuità visiva ad alcune visite e a un minor numero di iniezioni.

Parole chiave: edema maculare diabetico; bevacizumab; ranibizumab; studio randomizzato prospettico.

Riferimento Bibliografico: Nepomuceno et al. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for the Management of Diabetic Macular Edema. Am J Ophthalmol 2013; doi: 10.1016 [Epub ahead of print].

Note

*BCVA: la migliore acuità visiva ottenibile con l'uso di lenti correttive (occhiali o lenti a contatto).

Per misurare la capacità visiva si utilizzano gli ottotipi, rappresentazioni grafiche di lettere o simboli. La singola figura prende il nome di mira. La "E" di Snellen è una mira a forma di "E" maiuscola, orientata in 4 direzioni. Il MAR, o minimo angolo di risoluzione, è la più piccola distanza angolare alla quale due punti o due linee vengono percepiti come separati. Solitamente si misura in minuti primi, cioè sessantesimi di grado. L'uso di dimensioni angolari permette di considerare due dimensioni, quella della figura e quella della distanza di osservazione. Il limite angolare fisiologico è 1' e viene maggiorato o ridotto per formare una progressione che permetta di valutare il limite dell'acuità visiva nei soggetti. Una serie di mire di differente dimensione forma una progressione.

Il valore di acuità visiva, quindi, può essere espresso in diversi modi fra cui:

-la progressione logMAR, definita dal logaritmo del minimo angolo di risoluzione. Il logaritmo di un MAR di 1' è 0. Il logaritmo di un MAR di 10' è 1.

-la frazione di Snellen, che non è propriamente una progressione, porta al numeratore la distanza a cui è stato effettuato l'esame, e al denominatore la distanza alla quale la più piccola mira riconosciuta sottende un angolo visuale di 5'. Ad esempio 20/40: il soggetto osserva da 20 piedi ed è in grado di vedere una mira dimensionata 40 piedi, quindi possiede un'acuità visiva minore.

**Lo standard ETDRS è una modalità di presentazione delle mire ad affollamento costante: nelle tabelle sono impiegate 10 lettere (S O C D K V R H N Z) in un reticolo 5x5; ogni riga contiene 5 lettere, lo spazio fra due linee è uguale all'altezza delle lettere della linea successiva. Le dimensioni delle lettere aumentano secondo una progressione geometrica, con un incremento di 0.1 unità logMAR da una riga all'altra. Poiché ogni linea contiene 5 lettere, ad ognuna letta correttamente si può assegnare un valore di 0.02 unità logMAR.

L'efficacia di agomelatina in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore ricorrente: uno studio placebo-controllato
A cura della Dott.ssa Serena Bodei

Tra i pazienti anziani il disturbo depressivo maggiore (Major Depressive Disorder, MDD) è tra i più comuni e invalidanti disturbi mentali. In questa popolazione il problema principale è l'accettabilità della farmacoterapia, soprattutto per i pazienti 75 anni. Inoltre, gli eventi avversi portano spesso all'interruzione prematura del trattamento, uno dei principali fattori di

ricaduta depressiva. Studi placebo-controllati in pazienti anziani (> 60 anni) depressi avevano valutato, con pochi risultati clinicamente rilevanti, l'efficacia antidepressiva di vari farmaci, ma non è stata ancora stabilita con chiarezza la loro efficacia in pazienti >75 anni. Ad oggi, tra le classi di antidepressivi disponibili, nessuna spicca per efficacia nel trattamento di pazienti anziani con episodi acuti di MDD. I dati su efficacia e sicurezza ottenuti in pazienti giovani potrebbero non essere generalizzabili ai pazienti >65 anni, dato che questi, insieme alla tollerabilità, possono essere influenzati dall'età. In pratica clinica, la scelta del trattamento è fatta caso per caso, in base alle caratteristiche del paziente e ai potenziali effetti collaterali. Il meccanismo di azione di agomelatina è diverso da quello degli altri farmaci utilizzati per MDD e la sua efficacia antidepressiva complessiva è associata a una buona tollerabilità.

Obiettivo di questo studio è quello di valutare l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di 8 settimane di trattamento con agomelatina (25 mg/die) in pazienti anziani con MDD.

Tra novembre 2009 e ottobre 2011, in 27 centri clinici in Argentina, Finlandia, Messico, Portogallo e Romania, sono stati reclutati 222 pazienti anziani di età >65 anni con una diagnosi primaria di MDD ricorrente (in accordo al DSM-IV-TR, criteri diagnostici dell'American Psychiatric Association) con episodi da moderati a gravi. La randomizzazione è stata fatta con un rapporto 2:1 ed è stata stratificata sul centro di appartenenza e sull'età del paziente (65-75 o >75 anni). I pazienti erano suddivisi in 2 gruppi: il primo trattato con agomelatina (151 pazienti, tra i quali 48 con età >75 anni) e il secondo con placebo (71 pazienti, tra i quali 21 con età >75 anni). Alla seconda settimana di trattamento, in caso di scarso miglioramento, il dosaggio di agomelatina poteva essere aumentato a 50 mg/die. Lo studio era in doppio cieco. Obiettivo secondario dello studio era la valutazione dell'efficacia di agomelatina nel sottogruppo di pazienti di età >75 anni e la valutazione di tollerabilità e sicurezza di agomelatina vs placebo.

Per essere inclusi nello studio i soggetti dovevano aver avuto un punteggio >22 nella HDRS₁₇^{*}, un punteggio >4 al punto 1 della scala CGI-S^{**}, un sottopunteggio di depressione >11 alla HADS[§], un punteggio >27 di MMSE^{§§}, devono inoltre aver completato la GDS[°] e la SDS^{°°}.

Sono stati esclusi i soggetti con una riduzione di più del 20% del punteggio HDRS₁₇ tra la selezione e l'inclusione; quelli che avevano valori superiori alla norma nei livelli di transaminasi (>2), fosfatasi alcalina (>3) e/o bilirubina totale (>2); quelli con un singolo episodio MDD, disturbo bipolare, depressione sovrapposta a disturbo distimico, panico, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo da stress post-traumatico, disturbo da stress acuto, disturbo depressivo schizoaffettivo o di tipo bipolare o qualsiasi altro disturbo psicotico. Inoltre sono stati esclusi i soggetti a rischio di suicidio e quelli con disturbi neurologici.

L'outcome primario è stata la valutazione del punteggio totale HDRS₁₇ alla selezione e alle settimane 0 (inclusione), 2, 4, 6 e 8. L'outcome secondario includeva il punteggio CGI-S: il punto 1 (severità della malattia) è stato valutato a ogni visita dalla selezione all'ottava settimana. SDS è stato valutato alla selezione e alla seconda e all'ottava settimana.

Per quanto riguarda la popolazione complessiva in studio la media del punteggio totale HDRS₁₇, è diminuito dal basale alla settimana 8. Il trattamento con agomelatina, all'ultima valutazione post-basale, è stato associato a una diminuzione nei sintomi statisticamente significativa e clinicamente rilevante (media di placebo meno agomelatina [SE] differenza di 2,67 [±1,06]; P=0,013). Il tasso di remissione in accordo alla HDRS₁₇ è stata del 16,9% in pazienti con agomelatina e del 10% in pazienti col placebo, la differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa (P=0,179). Le differenze tra i punteggi medi di CGI-S e CGI-I tra i due gruppi sono stati statisticamente significative all'ultima valutazione (rispettivamente P=0,010 e P=0,034). La percentuale dei responder in accordo col punteggio CGI-I era più alta nel gruppo agomelatina, 71% vs 50% del gruppo placebo. Per quanto riguarda i tre punteggi SDS, i pazienti trattati con agomelatina hanno riportato meno sintomi vs i pazienti con placebo (nel lavoro, P<0,001; nella vita sociale, P=0,004 e nella vita familiare, P=0,002). Tra i pazienti gravemente malati, la differenza tra i due gruppi era di 3,79 punti (±1,37); P=0,007). Il tasso di risposta in accordo con HDRS₁₇ è stato significativamente più alto tra i pazienti con agomelatina rispetto a quelli con placebo (p=0,002). Il tasso di remissione in accordo con HDRS₁₇ è stato del 17,5% tra i pazienti con agomelatina e del 9,8% tra quelli con placebo, la differenza tra i due gruppi non è stata statisticamente significativa

($P=0,246$). La percentuale dei responder in accordo col punteggio CGI-I è stata del 76,3% nel gruppo agomelatina e del 48,8% nel gruppo placebo.

Tra i pazienti con <75 anni, la differenza tra i due gruppi è stata di 3,74 punti ($\pm 1,26$; $P=0,004$). Il tasso di risposta in accordo con HDRS₁₇ è stata significativamente più alto nel gruppo agomelatina rispetto a quello placebo ($p=0,004$). Il tasso di remissione in accordo con HDRS₁₇ è stato del 23% nel gruppo agomelatina e del 6,12% in quello placebo, una differenza clinicamente rilevante ($P=0,011$). La percentuale dei responder in accordo col punteggio CGI-I è stato del 71% nel gruppo agomelatina e di 49% nel gruppo placebo. Per quanto riguarda i tre punteggi SDS, i pazienti trattati con agomelatina hanno riportato meno sintomi vs i pazienti nel gruppo placebo (nel lavoro, $P=0,002$; nella vita sociale, $P=0,002$ e nella vita familiare $P<0,001$).

Tra pazienti con 75 anni la percentuale dei responder è stata del 58,3% nel gruppo agomelatina e del 47,6% nel gruppo placebo. La percentuale dei remissione è stata del 4,2% nel gruppo agomelatina e del 19,1% nel gruppo placebo. La percentuale dei responder in accordo col punteggio CGI-I è stata del 70,8% nel gruppo agomelatina e del 52,4% nel gruppo placebo. I pazienti con agomelatina hanno riportato, rispetto a quelli con placebo, riduzione dei significative dei punteggi SDS per sintomi correlati al lavoro ($P<0,001$), per sintomi correlati alla vita sociale ($P=0,004$), per sintomi correlati alla vita familiare ($P=0,002$).

Durante le 8 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti con almeno un evento avverso emergente è stata del 52,3% nel gruppo agomelatina e del 36,6% nel gruppo placebo. Nel primo gruppo i più frequenti eventi avversi sono stati sonnolenza, cefalea, secchezza della bocca e diarrea. La maggior parte degli eventi avversi era classificato lieve-moderato; quelli che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state ugualmente frequenti nei due gruppi. Non sono state rilevate differenze clinicamente importanti tra i due gruppi per quanto riguarda i parametri ematologici e biochimici e non sono state rilevate anomalie negli ECG. Sono stati osservati eventi avversi simili, in termini di percentuale, descrizione e caratteristiche nel sottogruppo di pazienti anziani 75 anni. Due pazienti nel gruppo con agomelatina (uno 75 anni) con normali livelli di enzimi epatici al basale ha dimostrato valori anomali di transaminasi, probabilmente associato al trattamento, i valori si sono stabilizzati dopo interruzione dello stesso.

Il trattamento di 8 settimane con agomelatina 25-50 mg/die è efficace e ben tollerato in pazienti anziani depressi con 65 anni. Il tasso di remissione alla fine del trattamento non è risultato significativo nell'intera popolazione, ma è considerato promettente nel sottogruppo di pazienti 75 anni.

Anche nel sottogruppo di pazienti severamente malati il trattamento ha apportato dei benefici. Il trattamento di 8 settimane è stato portato a termine da 175 pazienti (78,8%); l'abbandono è stato dovuto soprattutto a eventi avversi, perdita di efficacia e ragioni non mediche. Anche se preliminari, i risultati di questo studio possono essere considerati ulteriori informazioni ai pochi dati disponibili a oggi su efficacia e sicurezza dei farmaci antidepressivi in pazienti anziani 75 anni. Sono disponibili pochi trattamenti per la cura della depressione in persone anziane, in popolazioni di età superiore ai 60 anni, la loro efficacia è controversa e non è dimostrata nella popolazione più vecchia. L'introduzione di un ulteriore trattamento con un farmaco che ha un diverso meccanismo d'azione può rappresentare un contributo importante per lo studio della depressione. I risultati in questo studio suggeriscono che l'agomelatina dovrebbe essere considerata un'interessante alternativa di trattamento in questa popolazione di età superiore ai 65 anni grazie alla sua efficacia per sintomi e funzionalità sociale, profilo di eventi avversi benigno e buona tollerabilità.

Parole chiave: disturbo depressivo maggiore, agomelatina, pazienti anziani.

Conflitto d'interesse: alcuni autori hanno ricevuto sovvenzioni per la ricerca e sono stati finanziati da alcune case farmaceutiche.

Bibliografia: Reinhard Heun et al. The efficacy of Agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2013; 74: 587-594.

Note:

^{*}HDRS₁₇ (17-item Hamilton Depression Score): scala che indaga 17 diverse aree che sono determinanti per la valutazione dello stato depressivo del soggetto. Ciascuna delle aree rappresenta un singolo items della scala, ad ognuno dei quali l'esaminatore, durante il colloquio, deve attribuire un punteggio che va da 1 (assente) a 5 (grave), o da 1 (assente) a 3 (chiaramente presente), a seconda degli items e della gravità dei sintomi.

Successivamente, l'esaminatore attribuirà un valore complessivo ad ogni area indagata, utilizzando un punteggio di 0 (assente), 1 (lieve), 2 (moderata), 3 (grave), o 4 (molto grave) punti. Il punteggio totale, è calcolato sommando i punti (da 0 a 4), di ognuna delle aree indagate. Il punteggio 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.

^{**}CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale): scala a 7 punti che consente di valutare la gravità della malattia dei pazienti. Punteggio di 1 quando il paziente è normale, 2 borderline per malattia mentale, 3 leggermente malato, 4 moderatamente malato, 5 marcatamente malato, 6 gravemente malato e 7 molto malato.

[§]Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): è una scala comunemente usata dai medici per determinare i livelli di ansia e di depressione che un paziente sta vivendo. E' una scala voce di 14 voci: 7 si riferiscono all'ansia e 7 si riferiscono alla depressione. Per ogni voce può venire assegnato un punteggio che va da 0 a 3.

^{§§}MMSE (Mini Mental State Examination): è un test per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettiva e della presenza di deterioramento cognitivo. E' costituito da 30 domande, che fanno riferimento a 7 aree cognitive differenti: orientamento nel tempo; orientamento nello spazio, registrazione di parole, attenzione e calcolo, rievocazione, linguaggio, prassia costruttiva. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30 (18 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive; compreso tra 18 e 24 è indice di una compromissione da moderata a lieve, pari a 25 è considerato borderline, da 26 a 30 è indice di normalità cognitiva). Le indicazioni sono comunque orientative, essendo presenti dei fattori di taratura legati all'età ed alla scolarità del soggetto.

[°]GDS (Geriatric Depression Scale): è una scala di 30 domande utilizzata per valutare il livello di depressione negli anziani. Alle domande si risponde sì o no, ad ogni domanda viene assegnato un punto: punteggio da 0 a 9, normale; da 10 a 19, lievemente depresso e da 20 a 30, gravemente depresso.

[°]SDS (Sheehan Disability Scale): è una scala utilizzata per valutare la compromissione funzionale in tre settori tra loro collegati (lavoro/scuola; vita sociale e vita familiare).

Crizotinib in confronto alla chemioterapia standard nel carcinoma polmonare avanzato ALK-positivo

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

In pazienti con un riarrangiamento cromosomiale che coinvolge il gene anaplastic lymphoma kinase (ALK) l'impiego di crizotinib, un inibitore orale di ALK, è stato associato a una risposta clinica marcata (risposta oggettiva nel 60% dei pazienti trattati e sopravvivenza media libera da progressione compresa tra 8,1 e 9,7 mesi). Al contrario, la chemioterapia standard a singolo farmaco, nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), è stata associata a una risposta nel 10% o meno dei trattati e a una sopravvivenza libera da progressione (SLP) di 2-3 mesi.

Gli autori hanno condotto uno studio clinico di Fase 3 randomizzato in aperto per valutare l'efficacia di crizotinib in confronto alla chemioterapia standard in pazienti con NSCLC avanzato ALK-positivo già trattati in prima linea.

I soggetti inclusi erano pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo, localmente avanzato o metastatico, con età > 18 anni, progressione di malattia dopo un precedente regime chemioterapico a base di composti del platino, stadiazione del carcinoma con l'uso di Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versione 1.1 e un performance status (Eastern Cooperative Oncology Group) di 0, 1 o 2. I pazienti con metastasi cerebrali stabili, trattati precedentemente o non trattati e asintomatici, sono stati considerati eleggibili. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere crizotinib per via orale (250 mg/2 die) in un ciclo a 3 settimane o chemioterapia standard (chemioterapia) per via endovenosa a base di pemetrexed (500 mg/m²) o docetaxel (75 mg/m²) ogni 3 settimane. I pazienti randomizzati alla chemioterapia ricevevano pemetrexed tranne coloro il cui precedente regime chemioterapico avesse

contenuto già pemetrexed o il cui tumore non fosse caratterizzato istologicamente da una prevalenza di cellule squamose. La stratificazione dei pazienti è stata fatta in base al performance status (0 o 1 vs 2), alla presenza o assenza di metastasi cerebrali e alla precedente o nessuna terapia con inibitori di EGFR.

L'endpoint primario era la SLP mentre gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza complessiva (SC), l'incidenza di risposta (parziale o completa), la sicurezza e gli esiti riportati dal paziente. Il trattamento è stato continuato fino alla progressione documentata della malattia, definita dal punteggio RECIST, oppure all'insorgenza di un effetto tossico non accettabile, al ritiro del paziente o al decesso. I pazienti sono stati sottoposti a esami diagnostici radiologici al basale, inclusa la scansione cerebrale e ossea. Le valutazioni della progressione della malattia sono state effettuate ogni 6 settimane fino alla progressione. Gli eventi avversi, classificati secondo il Common Terminology Criteria for Adverse Events, sono stati monitorati fino ad almeno 28 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio somministrato. I sintomi riportati dal paziente, il funzionamento e la qualità di vita complessiva, sono stati valutati al basale, il primo giorno di ogni ciclo e alla fine del trattamento, utilizzando il questionario validato European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire (QLQ-C30) e il suo modulo corrispondente per il cancro polmonare (QLQ-LC13). Il punteggio del questionario varia da 0 a 100; per i sintomi, punteggi elevati indicano una maggiore gravità, mentre per la qualità di vita, punteggi elevati indicano migliore qualità di vita.

Tra febbraio 2010 e febbraio 2012, sono stati selezionati per lo studio 4967 pazienti; di questi, 347 sono stati randomizzati a ricevere crizotinib (n=173) o chemioterapico standard (n=174). Dai risultati è emersa una SLP mediana di 7,7 mesi (IC 95% 6,0–8,8 mesi) nel gruppo crizotinib e 3,0 mesi (2,6–4,3 mesi) nel gruppo chemioterapia (HR per la progressione o il decesso per crizotinib 0,49; 0,37–0,64; $p < 0,001$). L'incidenza di risposta è stata del 65% (58–72%) nel gruppo crizotinib, del 20% (14–26%) nel gruppo chemioterapia ($p < 0,001$). L'analisi ad interim per la SC non ha dimostrato un miglioramento significativo con crizotinib rispetto alla chemioterapia (HR: 1,02; 0,68–1,54; $p = 0,54$). Gli eventi avversi comuni associati al trattamento con crizotinib sono stati disturbi della visione, effetti avversi gastrointestinali ed elevati livelli di transaminasi, mentre gli eventi avversi più comuni con la chemioterapia sono stati spossatezza, alopecia e dispnea. La neutropenia di grado 3 o 4 è insorta in 23 pazienti (13%) del gruppo crizotinib e in 33 pazienti (19%) del gruppo chemioterapia. Alla data di cut-off, 25 pazienti (15%) del gruppo crizotinib e 7 (4%) del gruppo chemioterapia, sono deceduti per qualsiasi causa durante lo studio. La causa di morte più comune è stata la progressione della malattia (14 nel gruppo crizotinib e 3 nel gruppo di controllo). I pazienti hanno riportato una riduzione maggiore dei sintomi correlati al carcinoma polmonare e un miglioramento della qualità di vita con crizotinib rispetto alla chemioterapia ($p < 0,001$). In questo studio, crizotinib è risultato più efficace di pemetrexed e di docetaxel. L'efficacia del trattamento di seconda linea con docetaxel nei pazienti con NSCLC ALK positivo è risultata modesta, mentre la risposta a pemetrexed è stata superiore all'aspettativa (29% vs 12,8% nella popolazione generale di pazienti affetti da carcinoma polmonare). La SC mediana tra i pazienti di questo studio dall'inizio della terapia di seconda linea è stata notevolmente aumentata (>20 mesi), suggerendo che l'aggiunta di crizotinib può aumentare la sopravvivenza.

L'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile nei due gruppi, anche se un numero maggiore di eventi avversi è stato riscontrato nel gruppo crizotinib. Questo può essere dovuto a due fattori: 1) la durata di trattamento dello studio era significativamente maggiore nel gruppo crizotinib e l'analisi di sicurezza non è stata aggiustata per questo fattore; 2) un numero elevato di pazienti nel gruppo crizotinib ha continuato il trattamento oltre la progressione della malattia e la durata di tale terapia è stata più lunga con crizotinib.

In confronto alla chemioterapia standard di seconda linea, il trattamento con crizotinib è risultato associato ad un SLP maggiore, un'incidenza di risposta significativamente più elevata, una significativa riduzione dei sintomi e un miglioramento significativo della qualità di vita nei pazienti con NSCLC avanzato ALK-positivo.

Parole chiave: crizotinib vs chemioterapia standard, NSCLC avanzato, studio di fase III.

Conflitto di interessi: Lo studio è stato finanziato da Pfizer. Molti autori dichiarano conflitto di interesse per aver ricevuto compensi e onorari da Pfizer e da altre aziende farmaceutiche per attività di consulenza o per conferenze in qualità di speaker. Alcuni autori dichiarano di possedere stock options di Pfizer.

Riferimenti bibliografici:

Shaw AT. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.

Sicurezza cardiovascolare dei broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione in soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) colpisce più di un adulto su quattro oltre i 35 anni di età e rappresenta la terza causa di morte negli Stati Uniti e la principale causa di ospedalizzazione. Sia i 2 agonisti long-acting (LABA) che gli anticolinergici long-acting (LAA, dei quali il tiotropio bromuro è attualmente l'unico disponibile) hanno dimostrato di esercitare effetti benefici in diversi trial clinici randomizzati e sono attualmente utilizzati per il trattamento della BPCO di grado moderato-severo. Sebbene questi farmaci risultino molto efficaci nel trattamento della BPCO, la loro sicurezza cardiovascolare (CV) rimane materia di dibattito. Infatti, si ritiene che i LAA determinino inibizione del sistema parasimpatico, mentre i LABA stimolino il sistema simpatico causando un aumento del rischio di tachiaritmie, ischemia miocardica, stroke e morte. Sebbene alcune metanalisi indichino un aumento del rischio CV associato all'utilizzo di questi farmaci, diversi trial clinici randomizzati smentiscono queste conclusioni. In due studi osservazionali sponsorizzati da aziende farmaceutiche si è osservata una tendenza all'aumento del rischio CV associata all'utilizzo di LABA e LAA, ma statisticamente non significativo (questi studi probabilmente erano sottopotenziati e non includevano pazienti affetti da BPCO, che possono essere a maggior rischio CV). La disponibilità di informazioni sulla sicurezza CV dei LABA e LAA permetterebbe al medico di effettuare una scelta del farmaco più sicura per il paziente con BPCO.

È stato condotto uno studio allo scopo di comprendere il reale rischio CV associato dall'utilizzo dei LABA comparati con i LAA in pazienti anziani affetti da BPCO.

Lo studio di popolazione, retrospettivo, caso-controllo, è stato condotto utilizzando i dati amministrativi sanitari dell'Ontario (una regione del Canada con una popolazione di 13 milioni di abitanti, 1,8 milioni di età >66 anni) relativi al periodo 1 settembre 2003-31 marzo 2009. I residenti dell'Ontario sono coperti da una assicurazione pubblica (Ontario Health Insurance Plan) che copre i servizi sanitari forniti sia dalle strutture private sia dagli ospedali pubblici. I servizi forniti vengono registrati in database amministrativi sanitari, la cui consultazione consente di risalire a ogni servizio sanitario fornito a ogni residente. È stato utilizzato inoltre l'Ontario BPCO database, un registro validato che conserva i dati di tutti i pazienti con BPCO dell'Ontario. La popolazione in studio comprendeva tutti i pazienti affetti da BPCO di età ≥ 66 anni, inseriti nello studio dopo aver ricevuto almeno una prescrizione di un 2 agonista a breve o lunga durata d'azione, un anticolinergico, metilxantine o cortisonici inalatori. I pazienti che non utilizzavano questi farmaci o che presentavano una patologia lieve venivano esclusi.

L'outcome primario era l'ospedalizzazione o l'accesso al dipartimento di emergenza per evento CV: sindrome coronarica acuta, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, stroke ischemico, aritmia. Gli outcome secondari erano: la prima ospedalizzazione o il ricorso a servizi d'emergenza per cause CV. La data indice era quella della prima ammissione o della prima visita dopo l'ingresso nello studio. Tutti i soggetti che avevano presentato un evento CV venivano considerati casi e la loro data indice era il momento della presentazione dell'evento CV dopo l'ingresso in studio. Ad ogni caso veniva associato un potenziale controllo, selezionato da tutti i pazienti con BPCO a rischio CV al momento della data indice del caso. Per ogni caso veniva scelto quindi un controllo in modo aleatorio, filtrando per età (± 1 anno), sesso, durata della BPCO, presenza di scompenso cardiaco, storia di ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta, stroke ischemico, aritmia e patologia acuta dell'apparato respiratorio

(esacerbazione della BPCO, polmonite, influenza o bronchite acuta). Il nuovo utilizzo di LABA o di LAA veniva definito dall'utilizzo di questi farmaci entro 90 giorni dalla data indice. In totale 191.005 soggetti di età 66 anni sottoposti a trattamento per BPCO risultavano disponibili per l'analisi, 53.532 (28%) hanno avuto un evento CV e di questi, 26.628 (49,7%) appartenevano ai controlli. Se confrontati con la popolazione che non assumeva nessun farmaco i pazienti trattati con LABA e LAA dimostravano un aumento della frequenza di ospedalizzazione o di visite di urgenza per eventi CV (OR aggiustato per LABA, 1,31; IC 95%, 1,12-1,52; $P < 0,001$; per LAA, 1,14; 1,01-1,28; $P = 0,03$). Non si notavano differenze di rischio CV tra gli utilizzatori di LABA rispetto agli utilizzatori di LAA. Gli eventi CV registrati tra i trattati naïve con LABA o LAA apparivano più frequenti nelle prime 2-3 settimane di trattamento, inoltre il rischio CV associato al trattamento con tali farmaci non sembrava essere influenzato da sesso, pregressa patologia cardiovascolare o gravità della BPCO. L'utilizzo di LABA e LAA risultava associato a incremento del rischio di sindrome coronarica acuta e scompenso cardiaco ma non di aritmia cardiaca e stroke. Un effetto protettivo per lo stroke ischemico si osservava con l'utilizzo di LAA, ma non con i LABA, ai quali era associato un aumento del 73% del rischio di stroke. La presenza o meno di misurazione spirometrica eseguito in precedenza non modificava il rischio CV assoluto o relativo associato all'utilizzo di LABA o LAA ($P = 0,42$ per l'interazione tra uso dei medicinali e precedente spirometria). Se si consideravano soggetti non ben classificati del gruppo LAA affetti da asma e con rischio CV pari a zero, l'OR per eventi CV associato all'utilizzo di LABA, comparato con l'utilizzo di LAA, non raggiungeva ancora la significatività. In alternativa se venivano considerati tutti i soggetti non ben classificati del gruppo LABA con asma e con rischio CV inferiore a 0,83, rispetto agli affetti da BPCO, si otteneva un significato statistico.

Questo studio dimostra che l'utilizzo di LABA o LAA in pazienti anziani con BPCO e naïve per trattamento broncodilatatori a lunga durata d'azione determina un incremento del rischio di eventi CV. Questi risultati danno supporto alla necessità di uno stretto monitoraggio di tutto i pazienti con BPCO che necessitino di terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

Questo studio ha limiti che devono essere sottolineati e non si può escludere la presenza di fattori di confondimento. In assenza di dettagli clinici è impossibile comprendere ad esempio il ruolo di bias protopatici o di sintomi dovuti a peggioramento della BPCO confusi per instabilità CV. Un altro fattore di confondimento è rappresentato dalla possibile inesattezza della classificazione della BPCO, tuttavia i risultati non erano influenzati da precedenti referti spirometrici, suggerendo che questo bias in realtà non possedeva una forte influenza sui risultati finali. Terzo importante limite è quello delle cause concorrenti di morte, infatti lo studio non considera le cause di morte extraospedaliere tra i pazienti che iniziano una terapia con LABA o LAA.

Nessuna farmacoterapia si è dimostrata capace di modificare la progressione della BPCO, tuttavia i broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione rappresentano il caposaldo terapeutico del trattamento. Purtroppo l'utilizzo di questi farmaci è stato relazionata con l'aumento del rischio CV. Da un punto di vista farmacologico e fisiologico sia i 2 agonisti che gli antimuscarinici posseggono ben noti effetti CV che possono essere proprio alla base dei loro effetti avversi. Questi effetti avversi potenziali sono stati osservati in diversi trial clinici, metanalisi e studi osservazionali con risultati contrastanti. La preoccupazione concernente il rischio CV associato ai LAA è nato dai risultati di una metanalisi che ha messo in evidenza un aumentato rischio CV associato all'utilizzo del tiotropio. Tuttavia, pochi anni dopo lo studio UPLIFT ha dimostrato che l'utilizzo del tiotropio non era associato ad aumento del rischio CV, ma anzi a riduzione di mortalità per tutte le cause associate alla BPCO senza incremento del rischio di infarto del miocardio o stroke. Il presente lavoro sicuramente aggiunge preziose informazioni al bagaglio culturale e affronta la questione su quale broncodilatatore a lunga durata utilizzare per trattare il paziente con BPCO.

Parole chiave: BPCO, rischio cardiovascolare, 2 agonisti e anticolinergici, studio retrospettivo.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico: Gershon et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA Intern. Med. 2013; 173: 1175-1184.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Ulcere pressorie connesse all'utilizzo di dispositivi medici e acquisite in ambiente ospedaliero nei bambini: una integrative review
A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

Recenti studi hanno dimostrato che i pazienti pediatrici, di ogni età, sono a rischio di sviluppare ulcere da pressione acquisite in ospedale (HAPU) e le sofferenze fisiche ed emotive associate ad esse, mostrano un significativo impatto sullo stato di salute dei pazienti, soprattutto neonati e bambini. Le ulcere da pressione causano un aumento della durata del ricovero ospedaliero, dell'intensità delle cure e dei costi associati alle prestazioni.

La popolazione pediatrica presenta caratteristiche anatomiche, fisiologiche e di sviluppo che alterano il rischio di insorgenza di HAPU; ad esempio, la testa nei neonati e nei bambini è proporzionalmente più grande e più pesante diventando, quindi, un punto molto rischioso per lo sviluppo di ulcere occipitali da pressione. Fisiologicamente, squilibri idrici ed elettrolitici avvengono più frequentemente e si sviluppano più velocemente negli infanti e nei bambini piccoli rispetto a bambini di età maggiore e agli adulti. Inoltre, la proporzione del contenuto di acqua ed una maggiore superficie della testa nei bambini, accoppiate alle richieste metaboliche associate a infezioni e febbre, molto comuni nella popolazione pediatrica ospedalizzata, aumentano il rischio di disidratazione; una pelle troppo o poco idratata può essere più suscettibile alle lesioni.

L'esatta eziologia dello sviluppo di queste ulcere non è ben nota, anche se l'ischemia risultante dall'occlusione capillare porta a una insufficienza vascolare, ritenuta essere il vero problema.

Storicamente, si pensava che queste ulcere fossero causate dall'immobilità, così come da abrasioni e dall'attrito sulla pelle.

Nel 2009 l'International National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) ha definito le ulcere da pressione come una lesione localizzata della pelle e/o sottocutanea, solitamente in corrispondenza di una prominente ossea, risultante dall'applicazione di pressione o pressione in combinazione con attrito/abrasione ("localized injury to the skin and/or underlying tissue usually over a bony prominence, as a result of pressure, or pressure in combination with shear. A number of contributing or confounding factors are also associated with pressure ulcers; the significance of these factors is yet to be elucidated" 2009, p.7).

Negli ultimi anni, i dispositivi medici sono diventati di uso comune in ambiente ospedaliero e i medici hanno osservato che i dispositivi medici posizionati contro la pelle o le mucose, possono portare allo sviluppo di ulcere da pressione.

Questo tipo di ulcere si può sviluppare su qualsiasi parte del corpo dove vengono esercitate una pressione sostenuta e una forza di compressione per un considerevole lasso di tempo.

I pazienti pediatrici hanno, solitamente, una scarsa capacità di comunicare un loro disagio (ad esempio, la necessità di riposizionamento o disagio legato all'uso di un particolare dispositivo) specialmente se malati.

In base a recenti studi l'incidenza dei casi di ulcere da pressione in neonati e bambini malati si attesta tra il 3 e il 27%, metà dei quali possono essere connessi all'uso di dispositivi.

Lo scopo di questa review è stato, quindi, quello di identificare i fattori associati alle HAPU, soprattutto per le ulcere pressorie connesse all'utilizzo di dispositivi medici (device-related, MDR HAPU) nella popolazione pediatrica.

Data la scarsità di pubblicazioni sulle MDR HAPU pediatriche, gli autori hanno optato per una review integrativa che ha permesso loro di includere tutta la letteratura disponibile sull'argomento. Sono stati analizzati 32 articoli, 24 dei quali data-based e 8 review cliniche

identificati attraverso le seguenti parole chiave: *pediatrics, infants, children, pressure, ulcers, pressure sores, decubitus ulcers, medical devices.*

È stato osservato che se qualsiasi paziente a contatto diretto con un dispositivo medico sulla pelle o attraverso essa risulta essere a rischio di MDR HAPU, il maggior numero di MDR HAPU si riscontra nei neonati e bambini in giovane età, con un aumento del rischio per i pazienti pediatrici malati.

Gli stessi autori della review, grazie alla loro esperienza clinica, confermano come siano numerosi i dispositivi medici associati all'insorgenza di lesioni cutanee; dei 2745 pazienti osservati, tra i principali dispositivi associati all'insorgenza di ulcere pressorie risultavano essere: sonde per la valutazione della saturazione di O₂ (n=50), maschere per la ventilazione (n=26), dispositivi ortottici (n=14), tubi endotracheali (n=4), cateteri epidurali e endovenosi (n=8), tubi per tracheotomia (n=3), dispositivi di trazione (n=2). Esistono essenzialmente 2 grandi classi di HAPU: *immobility-related* e MDR HAPU, principalmente differenziate tra loro in base alla localizzazione corporea; le prime si riscontrano soprattutto a livello di una prominenza ossea, mentre le MDR HAPU spesso rispecchiano la posizione del dispositivo medico. Fattori di rischio comuni per entrambi sono l'immobilità, inattività, deficit sensoriale, umidità, attrito, deficienze nutrizionali e/o scarsa ossigenazione.

Anche se il meccanismo alla base della lesione e il suo sviluppo sono molto simili per le 2 classi di HAPU, la valutazione del rischio e il focus sulla prevenzione e sulla loro gestione sono molto differenti.

Le ulcere pressorie connesse ai dispositivi medici sono diverse perché sono il risultato della compressione del tessuto su qualsiasi parte del corpo dove il dispositivo medico è a diretto contatto della cute o delle mucose. Inoltre, i dispositivi sono spesso saldamente assicurati alla pelle per garantirne una efficace aderenza, soprattutto nella popolazione pediatrica dove i bambini possono toccare e tirare i loro dispositivi medici. Inoltre, i bambini che necessitano di particolari cure mediche, richiedono diversi dispositivi invasivi e non, oltre al fatto che, non solo potrebbero non capire perché è rischioso toccare i dispositivi, ma anche spesso non sono in grado di comunicare eventuali problemi connessi al dispositivo in uso, con la conseguenza che alcuni medici optano per ancorare saldamente il dispositivo alla cute per evitare una involontaria dislocazione dello stesso. Alla luce di tutto questo, è d'obbligo una più frequente e globale valutazione dello stato neurovascolare e della cute di bambini che presentano uno di questi dispositivi, anche perché gli stessi materiali utilizzati per meglio fissare i dispositivi alla cute possono causare ulteriori lesioni come stripping epidermico, dermatite da contatto, lesioni termiche e abrasioni.

In uno studio retrospettivo condotto analizzando i casi di 59 bambini sottoposti a terapia intensiva in seguito ad intervento cardiaco, è stato osservato che quasi il 17% (n=10) dei pazienti aveva sviluppato ulcere pressorie sulla regione occipitale del cranio durante il ricovero post-operatorio (Neidig et al., *Progress in Cardiovascular Nursing*, 1998; 4, 99–106); questo perché le cannule nasali e le maschere utilizzate per la respirazione risultano essere causa di ulcere pressorie derivanti dall'utilizzo di dispositivi medici nei bambini.

Negli adulti sono state evidenziate ulcere di questo tipo sulle labbra di pazienti intubati, sulle braccia per la presenza di una via di somministrazione IV e arteriosa e sulla regione occipitale a causa del collare cervicale. In una analisi secondaria di 8 studi trimestrali cross-sectional di prevalenza, tra gli 83 pazienti in terapia intensiva si sono osservate 113 ulcere pressorie e 39 (35%) di queste risultavano associate all'uso di dispositivi medici come tubi endotracheali, collari cervicali o cateteri endovenosi (Blacket al., *International Wound Journal*, 2010; 7, 358–365).

In uno studio prospettico di coorte che coinvolgeva 322 pazienti pediatrici da 3 ospedali volto a descrivere le variabili associate con lo sviluppo di ulcere pressorie in pazienti pediatrici in terapia intensiva (PICU), sono stati osservati 27 casi di ulcere pressorie connesse all'uso di dispositivi (Curley et al., *Pediatric Critical Care Medicine*, 2003; 4, 284–290), sottolineando così l'importanza di prevenire questo tipo di danno.

I dispositivi dovrebbero essere assicurati utilizzando nastri e lacci senza generare tensione e usando una barriera protettiva come delle garze posizionate sotto questi nastri e lacci che dovrebbero avere comunque una scarsa capacità adesiva per minimizzare le lesioni cutanee, tranne nel caso in cui ad essere assicurato alla pelle sia un dispositivo salva-vita come un tubo endotracheale o un catetere arterioso.

Gli autori, evidenziano che, come di consueto avviene con questo tipo di review, alcune fonti potrebbero essere state trascurate se non individuabili nei data base utilizzati; le MDR HAPU sono un fenomeno relativamente nuovo e le parole chiave utilizzate per la ricerca potrebbero non permettere di individuare tutta la letteratura disponibile.

Si evince quindi che predisporre misure per prevenire danni derivanti dall'uso di dispositivi medici è di primaria importanza; i medici dovrebbe conoscere e applicare le norme migliori per prevenire le MDR HAPU derivanti da qualsiasi dispositivo in uso nel loro ospedale. Tra queste, ad esempio, cambiare la posizione o riposizionare il dispositivo a intervalli regolari se possibile, aggiungendo una barriera protettiva tra il dispositivo e la pelle e controllare lo stato di umidità.

Con lo sviluppo tecnologico, l'uso dei dispositivi medici nella cura dei bambini è sempre più dilagante. L'osservazione che qualsiasi dispositivo aumenta il rischio del paziente di sviluppare ulcere pressorie è il primo step del processo di prevenzione. Sono necessarie, perciò, ulteriori valutazioni per identificare quali dispositivi causano lesioni e stabilire gli interventi di prevenzione necessari per migliorare gli outcome. I medici hanno, quindi, la possibilità di scoprire nuovi metodi per dedicarsi a questo importante problema clinico, migliorando le conoscenze scientifiche disponibili in questa area della pratica pediatrica in continua evoluzione.

Parole chiave: ulcere pressorie, dispositivi medici, bambini.

Conflitto d'interesse: nessun conflitto d'interesse dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Murray JS et al., Medical Device-related hospital-acquired pressure ulcers in children: an integrative review, *J Pediatr Nurs.*(2013). pii: S0882-5963(13)00193-0. doi: 10.1016/j.pedn.2013.05.004.

L'utilizzo di medicazioni nella prevenzione di ulcere pressorie causate da dispositivi medici

A cura del Dott. Dario Botti

Le ulcere pressorie compaiono solitamente su tessuti molli e su prominenze ossee esposte a pressione, ferite e cambiamenti del microclima cutaneo, ma possono anche essere causate da dispositivi medici (DM) permanenti presenti in distretti anatomici quali uretra, padiglione auricolare, schiena, collo e ginocchio.

Le ulcere dovute a DM sono definibili come danni pressori dovuti a molteplici ragioni: le caratteristiche del materiale usato per la costruzione del dispositivo, difficoltà di adesione e stadiazione nel sito di posizionamento, pressione prolungata sul sito e forza pressoria causata da edema locale.

L'articolo qui presentato riassume la valutazione della prevenzione di ulcere pressorie causate da DM effettuata da un panel di esperti.

Riportano gli autori, che lo studio più numeroso relativo alle ulcere pressorie causate da DM (N=104266) ha riportato che i DM causano ulcere auricolari nel 19,9% dei casi, ulcere sacrali nel 14%, ulcere del tallone nel 10,2% e ulcere delle natiche nel 8,8% (Van Gilder et al., Batesville: Hill-Rom, 2012).

Nello studio di Ackland et al. sono stati esaminati 299 soggetti cui era stato posizionato un collare cervicale nell'attesa della valutazione del danno alla colonna vertebrale (Ackland et al., *Spine* 2007; 32: 423-8). I risultati hanno dimostrato che il rischio di ulcerazione aumentava del 66% per ogni giorno di posizionamento del collare. Anche nello studio di Powers et al. più aumentava il numero dei giorni di posizionamento del collare di Aspen più aumentava il rischio di lacerazione cutanea (Powers et al., *J Trauma Nurs* 2006; 13: 198-200).

Alta incidenza di ulcere si ritrova anche in seguito all'utilizzo di dispositivi per ossigenoterapia quali tubi per ossigeno o pulsossimetri posizionabili sul lobo auricolare, o ponti nasali nei pazienti che utilizzano la ventilazione non invasiva a pressione positiva (CPAP): le maschere hanno provocato ulcere pressorie fino al 17% dei casi, portando spesso i pazienti al rifiuto della terapia, infatti più del 50% degli stessi optano per abbandonare la ventilazione. Inoltre, bisogna ricordare come l'ossigenoterapia sia la causa più comune di ulcerazione nella popolazione pediatrica.

A causa delle problematiche legate alla comparsa di ulcerazioni pressorie sono stati pubblicati dati sul buon utilizzo del dispositivo permanente e prevenzione del danno cutaneo.

Tre studi hanno dimostrato buoni effetti di medicazioni protettive da indossare fra il dispositivo permanente e la cute del paziente. Weng ha condotto uno studio quasi-sperimentale isolando 3 gruppi di pazienti utilizzatori di maschere per CPAP e comparando l'ulcerazione nasale con due medicazioni diverse e senza medicazione. Nel primo gruppo veniva utilizzato un film in poliuretano, nel secondo gruppo una medicazione con idrocolloide: nel gruppo senza medicazione si andava incontro a ulcerazione nel 96,7% dei casi, mentre nei gruppi poliuretano o idrocolloide si avevano tassi di ulcerazione rispettivamente nel 53,3% e 40% dei casi (Weng, Intensive Crit Care Nurs 2008;24:295-9).

Lo studio di Boesch et al. ha riportato una diminuzione nell'incidenza di ulcere pressorie da 8,1% a 3,4% dopo l'applicazione della medicazione Mepitel Lite®, un film antiaderenziale in silicone adatto alla flangia delle cannule tracheostomiche (Boesch et al., Pediatrics 2012;129:e792-7).

Turgania et al. hanno riportato una riduzione nell'incidenza di ulcera pressoria all'orecchio esterno dovuta a cannula nasale da 37% a 0% a seguito dell'introduzione di un'imbottitura attorno al padiglione auricolare (Turgania et al., Medsurg Nurs 2011;20:241-7).

Non ci sono studi di comparazione fra medicazioni; comunque, la schiuma di poliuretano sembra avere maggiori benefici relativi all'assorbimento dell'umidità della pelle, soprattutto dove film e idrocolloidi non hanno alcuna proprietà di tal genere.

È opinione comune, però, che l'utilizzo di medicazioni protettive non escluda altre strategie di prevenzione: la pelle dovrebbe sempre essere ispezionata secondo gli standard e i protocolli di medicazione, verificando eventuali segni di pressione causati dal dispositivo; sarebbe opportuno per le strutture di ricovero individuare figure sanitarie preposte alla cura e alla verifica dell'eventuale presenza di ulcere da DM, tipizzando i pazienti ad alto rischio e richiedendo strumenti per il monitoraggio e la terapia.

Bisogna infatti ricordare che il 74% delle ulcere pressorie dovute ai DM viene identificato quando l'ulcera è ormai al III o IV stadio, cioè il 20% in più rispetto alle ulcere standard. La medicazione dovrebbe essere rimossa per visualizzare in toto la cute, e quindi riapplicata prima del riposizionamento del dispositivo permanente. Infatti, le ulcere pressorie sono state individuate soprattutto in pazienti con un'alterata percezione sensoriale, come i neuropatici, e con difficoltà per il paziente di accusare discomfort, a causa, per esempio, di intubazione, stati di incoscienza o problematiche di linguaggio e comunicazione.

Le ulcere pressorie legate a DM permanenti sarebbero da trattare diversamente rispetto alle ulcere standard, causate, cioè, dalla pressione del corpo sul letto per pazienti allettati, infatti una politica condivisa di raccolta di informazioni relativa all'individuazione e alla cura di questa patologia potrebbe essere d'aiuto per facilitare la gestione dei pazienti portatori di DM.

La commissione di esperti ha quindi previsto di: considerare l'applicazione di medicazioni che ridistribuiscono la pressione del dispositivo permanente e che assorbano l'umidità in eccesso, ispezionare continuamente la cute sollevando e riposizionando la medicazione ed evitare maggiore pressione cutanea apponendo medicazioni avanzate quando il dispositivo permanente è troppo aderente alla cute.

Parole chiave: ulcera pressoria correlata a DM permanenti, medicazioni avanzate, prevenzione delle ulcere.

Conflitto d'interesse: : il lavoro è stato supportato da Mölnlycke Health Care, produttrice di numerose medicazioni avanzate quali il Mepitel Lite®

Riferimento bibliografico:

Black J. et al., Use of wound dressings to enhance prevention of pressure ulcers caused by medical devices. *Int Wound J.* 2013 Jul 1. doi: 10.1111/iwj.12111.

Impatto della permeabilità di membrana e della purezza del dializzato sugli esiti cardiovascolari

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

La mortalità per cause cardiovascolari (CV) è notevolmente maggiore in pazienti sottoposti ad emodialisi (HD) di mantenimento rispetto a soggetti non uremici. Diversi fattori di rischio correlati all'uremia concorrono a determinare un alto tasso di patologie CV e di mortalità nei pazienti in dialisi dovuto all'accumulo di tossine uremiche ad alto e medio peso molecolare e presenza di uno stato di infiammazione cronica. L'impiego di dialisi ad alto flusso con membrane sintetiche associato all'uso di liquido di dialisi ultrapuro sembra essere una strategia terapeutica utile a migliorare la prognosi di questi pazienti. Lo studio Hemodialysis (HEMO; *N Engl J Med* 2002; 347:2010), pur non avendo confermato la superiorità della HD ad alto flusso rispetto a quello a basso flusso, ha evidenziato con un'analisi post hoc un effetto benefico sulla sopravvivenza in pazienti sottoposti ad HD ad alto flusso con una riduzione degli eventi CV.

Scopo dello studio è stata la valutazione dell'impatto della permeabilità della membrana (HD alto flusso rispetto a quella a basso flusso) insieme alla purezza del dializzato (ultrapuro rispetto al liquido standard) sull'insorgenza di eventi CV ed il relativo esito.

Il presente studio prospettico randomizzato con disegno fattoriale 2x2 è stato condotto tra dicembre 2005 e marzo 2006 presso 8 centri di emodialisi, coordinati dal Fresenius Medical Care (FMC) in Turchia. Sono stati arruolati 704 pazienti, sottoposti ad HD per tre volte alla settimana. Il follow-up è stato non inferiore a 3 anni e lo studio si è concluso a marzo 2010. I criteri di eleggibilità sono stati: età >18 anni; HD per tre volte alla settimana, 12 ore alla settimana di HD di mantenimento a base di bicarbonato per un minimo di 3 mesi; indicatore di adeguatezza dialitica Kt/V > 1.2; disponibilità a partecipare allo studio e a firmare il consenso informato. I criteri di esclusione sono stati: in lista di attesa per trapianto d'organo; presenza di gravi fattori di comorbidità (tumore, infezione acuta, stadio terminale di patologia epatica, cardiaca o polmonare); uso di HD > 3 volte/settimana; diuresi < 250mL/die; ridotta capacità di comprensione; gravidanza/allattamento. La durata del trattamento dialitico era pari a 240 minuti, con un flusso di sangue compreso tra 250 e 400 ml/min e un flusso di liquido dialitico pari a 500 ml/min. L'HD ad alto flusso è stata condotta usando il dializzatore Helixone FX60 e FX80 (FMC, Bad Homburg, Germania) e l'HD a basso flusso con i dializzatori F7HPS e P8HPS (FMC, Bad Homburg, Germania). Prima dell'arruolamento nello studio, nessun paziente era stato trattato con liquido di dialisi ultrapuro, prodotto in linea usando un filtro dializzante di polisulfone (Diasafe; FMC, Bad Homburg, Germania). L'outcome primario dello studio era costituito dall'insorgenza composita di eventi CV fatali e non fatali (infarto del miocardio, stroke, angina pectoris instabile con necessità di ospedalizzazione, rivascolarizzazione) mentre l'outcome secondario dalla sopravvivenza totale.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative, in riferimento all'outcome primario, tra dialisi ad alto e basso flusso (HR=0,73; 95%CI=0,49-1,08; P=0,12) e tra dializzato ultrapuro e standard (HR=0,90; 95%CI=0,61-1,32; P=0,60). L'analisi posthoc condotta sul sottogruppo di pazienti con fistola atero-venosa, che rappresenta l'82% della coorte arruolata, ha messo in evidenza che la sopravvivenza libera da eventi CV è significativamente superiore nei pazienti sottoposti ad HD ad alto flusso rispetto a quelli trattati con HD a basso flusso (HR adjusted=0,61; 95%CI=0,38-0,97; P=0,03). Inoltre l'HD ad alto flusso è risultata essere associata ad un numero inferiore di eventi CV fra i soggetti diabetici (HR adjusted=0,49; 95%CI=0,25-0,94; P=0,03), mentre l'impiego del liquido dialitico ultrapuro sembra essere correlato ad un minore rischio di eventi CV tra i pazienti sottoposti a dialisi da più di 3 anni (HR adjusted =0,55; 95%CI=0,31-0,97; P=0,04). In riferimento all'outcome secondario, nel sottogruppo con fistola atero-venosa è stata osservata una

sopravvivenza globale più elevata per i pazienti trattati con la combinazione HD ad alto flusso/liquido dialitico ultrapuro, a suggerire un effetto sinergico dei due interventi.

In conclusione, lo studio non dimostra alcun beneficio statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da eventi CV con l'uso di membrane ad alto flusso verso il basso flusso o con l'uso di dializzato ultrapuro verso liquido standard. Tuttavia, l'analisi posthoc sottolinea come il sistema ad alto flusso sia associato ad una migliore sopravvivenza libera da eventi CV e totale nei pazienti che soffrono di fistola aterovenosa, che rappresentano la maggior parte della popolazione, così come nei pazienti diabetici. Inoltre, il liquido di dialisi ultrapuro sembra dimostrare effetti favorevoli sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti in dialisi. Tuttavia, questi risultati devono essere interpretati con cautela e richiedono ulteriori indagini per essere confermati.

Parole chiave: emodialisi ad alto flusso, liquido dialitico ultrapuro, eventi cardiovascolari.

Conflitto d'interesse: A.B. e E.O. sono membri del comitato scientifico consultivo della Fresenius Medical Care.

Riferimento bibliografico:

Asci G, et al. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. J Am Soc Nephrol, 2013;24:1014–1023.

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 degli Studi di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DI SCLAMER – 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.

RI CEZIONE 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 con oggetto: CANCELLA.