



Newsletter numero 133 del 01.11.2013

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

- Uso degli antidepressivi per il trattamento dei disturbi bipolari: parere del gruppo di lavoro dell'International Society for Bipolar Disorders (ISBD)
- Azioni correlate di probiotici e antibiotici su flora intestinale e variazioni del peso corporeo
- Evoluzione negativa nella gestione e nel trattamento del dolore lombare e cervicale
- Micofenolato mofetile vs ciclosporina A nei bambini con sindrome nefrosica con frequenti ricadute
- Gli inibitori del VEGF nel trattamento della neurovascolarizzazione coroidale senile: i risultati dei primi due anni dello studio IVAN
- Costo-efficacia di warfarin dosato in base al profilo farmacogenetico vs terapie anticoagulanti alternative nel trattamento della fibrillazione atriale (FA)
- Cambiamenti sierotipo-specifici nelle malattie causate da pneumococchi dopo l'approvazione del vaccino pneumococcico coniugato: un'analisi raggruppata di siti di sorveglianza
- Effetto dell'esmololo sul controllo della frequenza cardiaca e dell'emodinamica e valutazione degli outcome in pazienti con shock settico: studio clinico randomizzato

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Confronto tra la terapia antiaggregante duplice e quella triplice dopo impianto di stent ad eluizione di farmaco in base alla lunghezza dello stent (dall'analisi aggregata degli studi DECLARE)
- Risultati dello studio BASKET-PROVE: outcome a due anni dopo impianto di stent a rilascio di farmaco vs stent metallici in pazienti con ampio diametro coronarico
- Incidenza di trombosi in bambini con dispositivi di accesso venoso centrale tunnellizzati rispetto ai cateteri centrali ad inserzione periferica (PICC)

Uso degli antidepressivi per il trattamento dei disturbi bipolari: parere del gruppo di lavoro dell'International Society for Bipolar Disorders (ISBD)

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

La sicurezza e l'efficacia degli antidepressivi nel trattamento del disturbo bipolare è stato ed è ancora oggetto di un lungo dibattito scientifico a causa delle limitate evidenze disponibili in letteratura.

La ISBD, ha costituito un panel di esperti internazionali con lo scopo di definire il profilo di efficacia e tollerabilità degli antidepressivi e, al tempo stesso, di fornire, ove possibile, raccomandazioni di utilizzo mediante lo sviluppo di un consensus.

Metodo del consensus. Il gruppo di esperti, individuato attraverso una ricerca in Scopus delle citazioni riguardanti i farmaci antidepressivi nel trattamento del disturbo bipolare, aveva il compito di condurre un'accurata selezione delle evidenze scientifiche, di integrarle e di fornire di queste una sintesi a supporto delle raccomandazioni.

Strategia di ricerca. E' stata effettuata un'attenta ricerca della letteratura attraverso Pubmed utilizzando diverse parole chiave, ad esempio "antidepressivi" in associazione a "disturbo bipolare". I farmaci considerati sono stati: inibitori di prima generazione della ricaptazione di serotonina e norepinefrina (SNRI), inclusi antidepressivi triciclici e tetraciclici, inibitori delle monoammino ossidasi (MAOI), nuovi antidepressivi, inclusi il bupropione, inibitori della ricaptazione di serotonina (SSRI), antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (mianserina e mirtazapina), antidepressivi ad azione serotoninergica mista (trazodone e nefazodone), agonisti dei recettori M2 e M1 della melatonina e l'agomelatina, antagonista del recettore 5-HT_{2c}.

Metodi della revisione sistematica. La scala di Jadad* è stata utilizzata per valutare la qualità metodologica degli studi; a ciascuno studio, inoltre, è stato assegnato un punteggio (A, B, C, D) riferito alla qualità generale, così come riportato nelle raccomandazioni dell'Australian National Health and Medical Research Council.

Metodo Delphi. Al fine di aggiungere raccomandazioni finali alla revisione sistematica, è stato condotto un sondaggio utilizzando il metodo Delphi**. L'utilizzo degli antidepressivi per il trattamento del disturbo bipolare è stato suddiviso in 6 domini comuni: trattamento acuto; terapia di mantenimento; monoterapia; viraggio a mania, ipomania o stati misti e disturbo bipolare a cicli rapidi; uso in stati misti; classe di farmaco. Al fine di elaborare il consensus definitivo, sono stati effettuati 3 sondaggi, i cui diversi argomenti sono stati poi definiti, a giudizio del panel di esperti, come "essenziali", "rivalutati" o "rigettati".

La revisione ha inizialmente considerato 1359 studi riguardanti l'uso degli antidepressivi nel trattamento del disturbo bipolare, mania, depressione e stati misti, con riferimento alle caratteristiche di sicurezza, efficacia, tasso di suicidi, insorgenza di eventi avversi. Gli studi inclusi nella revisione sono stati 173 (37 studi clinici randomizzati, 37 meta-analisi e revisioni, 33 studi osservazionali, 7 studi clinici in aperto).

Relativamente all'efficacia della monoterapia con antidepressivi nel disturbo bipolare, i risultati della revisione hanno dimostrato che tale strategia terapeutica sia controindicata a causa della ridotta efficacia e del potenziale eccessivo rischio di cambiamento del tono dell'umore. Tale reazione, in particolare, è stata osservata nel corso di recenti studi clinici che hanno confrontato la terapia con imipramina, litio, imipramina/litio e placebo; la terapia con la sola imipramina ha determinato una maggiore comparsa di episodi maniacali rispetto alla terapia combinata imipramina/litio, dimostrando, inoltre, una non superiorità rispetto al litio nella profilassi degli episodi depressivi. Dai risultati dello studio EMBOLDEN II (Efficacy of Monotherapy Seroquel in Bipolar Depression), che ha confrontato l'efficacia di paroxetina (20 mg/die), quetiapina e placebo nel trattamento del disturbo bipolare I e II in 740 pazienti affetti da depressione, la paroxetina non ha dimostrato di portare a miglioramenti sintomatici significativi, così come rilevato sulla Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)***. L'efficacia di escitalopram, fluoxetina e litio, in monoterapia, nel trattamento di pazienti con depressione e disturbo bipolare di tipo II è stata confermata nel corso di studi clinici randomizzati.

Relativamente all'efficacia a breve termine del trattamento aggiuntivo antidepressivo nella depressione acuta, uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, ha confrontato

l'efficacia e la sicurezza dell'olanzapina (5-20 mg/die; N=370) in monoterapia vs placebo (N=377) in pazienti con depressione e disturbo bipolare di tipo I. Lo studio, durato 8 settimane, ha previsto la somministrazione della terapia combinata olanzapina/fluoxetina in una piccola percentuale di pazienti, ma non della fluoxetina in monoterapia; la combinazione olanzapina/fluoxetina è risultata più efficace della monoterapia e del placebo nel migliorare il punteggio MADRS alla 4^a e 8^a settimana; il 38% dei pazienti ha abbandonato lo studio. In un secondo studio clinico, pazienti affetti da depressione e disturbo bipolare di tipo I e II, trattati con farmaci stabilizzanti l'umore (litio, valproato, carbamazepina, e altri farmaci antimaniacali da soli o in associazione), sono stati randomizzati a ricevere una terapia antidepressiva aggiuntiva (bupropione o paroxetina) o placebo per 26 settimane. Anche in questo caso, la terapia antidepressiva non si è dimostrata più efficace del placebo e, nel complesso, il 23,5% dei pazienti trattati con antidepressivi e il 27,3% di quelli che hanno assunto il placebo hanno manifestato una regressione duratura dei sintomi. Inoltre, anche in un terzo studio controllato con placebo, non sono state riscontrate differenze significative tra i trattamenti con paroxetina, imipramina o placebo nella stabilizzazione dell'umore. Al contrario, uno studio clinico randomizzato non controllato, condotto in singolo cieco, di breve durata, ha evidenziato miglioramenti significativi in pazienti affetti da depressione e disturbo bipolare di tipo I e II trattati con farmaci stabilizzanti l'umore in associazione con paroxetina o venlafaxina. Dai risultati di una meta-analisi non sono emerse differenze significative tra antidepressivi e placebo nella risposta e nella remissione della patologia (P=0,06), mentre da un altro recente studio meta-analitico gli antidepressivi sono risultati superiori al placebo (Relative Risk RR=1,43; IC 95%: 1,11-1,84; z=2,76; P=0,006). Infine, in un ampio studio osservazionale, il trattamento antidepressivo a breve termine ha dimostrato simile efficacia in 1036 pazienti con disturbo bipolare di tipo I, II e depressione unipolare.

Due studi osservazionali hanno, inoltre, dimostrato come una precedente risposta al trattamento antidepressivo, unitamente ad un decorso meno grave della patologia, rappresentino fattori predittivi di risposta a breve termine al trattamento in soggetti con depressione bipolare. Infine, un altro studio osservazionale ha evidenziato che l'aggiunta di farmaci stabilizzanti dell'umore alla terapia antidepressiva non alterava la regressione della patologia a breve termine.

Per quanto riguarda l'efficacia a lungo termine del trattamento aggiuntivo antidepressivo, due studi clinici randomizzati, non controllati con placebo, hanno evidenziato che solo il 15%-25% dei pazienti, affetti da depressione e disturbo bipolare di tipo I o II, sottoposti a terapia a lungo termine con venlafaxina, bupropione o sertralina, non ha manifestato ulteriori episodi di depressione e circa 70 pazienti, con depressione e disturbo bipolare di tipo I o II, in seguito al trattamento con farmaci stabilizzanti l'umore e un antidepressivo (SSRI, venlafaxina, bupropione), hanno presentato un significativo ritardo nella ricomparsa della patologia ma non una riduzione significativa dei sintomi depressivi gravi. Uno studio clinico non randomizzato e non controllato ha esaminato gli effetti del proseguimento o della sospensione della terapia depressiva in pazienti con una buona risposta al trattamento a breve termine; a un anno dalla sospensione, i pazienti hanno manifestato un periodo di latenza di più breve durata ($\chi^2=9,63$; P=0,002) con una più alta probabilità di andare incontro a ricadute rispetto ai pazienti che avevano continuato ad assumere il farmaco (70% vs 36%). Dai risultati di una meta-analisi è stato riscontrato che l'aggiunta dell'antidepressivo non sortiva un effetto preventivo della depressione e una riduzione della ipomania-mania, conferendo, pertanto, alla terapia stessa un rapporto beneficio/rischio non favorevole. Nello studio della Stanley Foundation Bipolar Network, il gruppo di ricerca ha riscontrato che i pazienti con una risposta al trattamento antidepressivo aggiuntivo con bupropione, sertralina o venlafaxina durante le prime 10 settimane erano maggiormente predisposti a mantenere tale risposta, qualora il trattamento venisse continuato. Allo stesso modo, dai risultati di uno studio randomizzato condotto in doppio cieco, è emerso che i pazienti con una buona risposta al trattamento a breve termine erano più predisposti a non avere recidive quando il trattamento veniva prolungato a 50 settimane.

L'utilizzo di farmaci ad azione antidepressiva per il trattamento della mania, ipomania e degli stati misti è solitamente evitato a causa del rischio di peggioramento della mania e del ridotto miglioramento che si riscontra per i sintomi depressivi degli stati misti. Tuttavia, in uno studio osservazionale il 21,9% di 2416 pazienti affetti da mania è stato trattato con antidepressivi. I fattori che hanno favorito il proseguimento della terapia antidepressiva sono stati: stati misti,

precedenti episodi depressivi, patologia a cicli rapidi (eventi non sporadici), elevata incidenza di sintomi ansiosi e depressivi all'inizio del trattamento. La principale reazione avversa associata al trattamento antidepressivo è il viraggio del tono dell'umore a mania, ipomania o stati misti. Dal momento che lo stesso disturbo bipolare presenta tali sintomi è difficile distinguere quali siano associati alla patologia e quali alla terapia. Per tali motivi, l'ISBD ha definito i cambiamenti d'umore come "cambiamenti affettivi emergenti correlati al trattamento" e non "correlati all'antidepressivo", al fine di enfatizzare la relazione di causalità. In un piccolo studio prospettico, condotto in doppio cieco, durato 8 settimane, gli episodi di mania o ipomania sono risultati più frequenti nei pazienti in trattamento con desipramina (N=10), rispetto ai pazienti in trattamento con bupropione (N=1). In un altro studio clinico, condotto in doppio cieco, l'incidenza di cambiamenti del tono dell'umore è risultata simile (10,1% vs 10,7%) nei pazienti che ricevevano la terapia combinata stabilizzante dell'umore/antidepressivo (N=179) e nei pazienti in trattamento con stabilizzante dell'umore/placebo (N=197). Da uno studio clinico randomizzato e controllato, l'uso di paroxetina (20 mg/die) non ha determinato rispetto al placebo, cambiamenti del tono dell'umore. I risultati, invece, di un altro studio di 12 mesi hanno evidenziato il rischio di cambiamenti dell'umore del 9% per sertralina, 10% per bupropione e 29% per venlafaxina. Inoltre, la venlafaxina rispetto alla paroxetina è risultata associata più frequentemente a cambiamenti dell'umore. Tali risultati suggeriscono, pertanto, che i cambiamenti del tono dell'umore siano associati con maggiore frequenza ad alcune classi di farmaci, inclusi antidepressivi triciclici e tetraciclici, venlafaxina, e che, al tempo stesso, il dosaggio somministrato, il tempo di esposizione, la somministrazione di più farmaci possano aver contribuito alla comparsa di tali eventi avversi. In una recente meta-analisi, tale reazione è stata riscontrata maggiormente con antidepressivi triciclici e tetraciclici (11,2%) rispetto agli SSRI (3,7%) e al placebo (4,2%).

Oltre al tipo di antidepressivo somministrato, il rischio di cambiamenti dell'umore dipende anche dal tipo di disturbo bipolare: uno studio clinico ha suggerito che pazienti con disturbo bipolare di tipo I sono a rischio maggiore di cambiamenti dell'umore rispetto ai pazienti affetti dal tipo II, così come riscontrato anche nel corso di una meta-analisi di 13 studi clinici: i pazienti con disturbo bipolare di tipo I hanno presentato una maggiore incidenza del cambiamento dell'umore associato ad antidepressivi rispetto ai pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo II (RR=1,78; P=0,002). Informazioni maggiori sono state ottenute da analisi retrospettive e post-hoc. I risultati di 2 studi di questo tipo suggeriscono che anche i sintomi maniacali all'inizio del trattamento antidepressivo sono associati ad un successivo aumento del rischio di comparsa di ipomania, episodi maniacali, peggioramento dei sintomi maniacali e una più alta incidenza di risposta inadeguata agli antidepressivi. Al contrario, un altro studio ha evidenziato che una storia di tentato suicidio e un'alta incidenza di comportamenti aggressivi-distruttivi, secondo la scala Young Mania Rating Scale****, ma non la presenza di una sindrome con sintomi ipomaniacali, sono associati ad un più alto rischio di disturbo dell'umore in pazienti depressi bipolari trattati con antidepressivi. Un ampio studio a lungo termine ha dimostrato che pazienti con episodi di depressione maggiore e caratteristiche del disturbo bipolare hanno un più alto rischio di episodi tardivi di mania o ipomania e maggiori disturbi dell'umore durante il trattamento con antidepressivi. Il trattamento antidepressivo è stato, inoltre, associato alla comparsa di agitazione, irritabilità, insonnia, impulsività e comportamento suicida; in tali casi, è opportuno sostituire il farmaco antidepressivo con farmaci stabilizzanti dell'umore o altri farmaci antimaniacali.

L'associazione tra antidepressivi e aumento dei cicli bipolari è stata riscontrata nel corso di diversi case series e di uno studio prospettico longitudinale. Da uno studio non randomizzato è stato evidenziato che l'esposizione ad antidepressivi piuttosto che a farmaci stabilizzanti dell'umore risulta associato ad uno stato di eutimia di durata inferiore, più sintomi misti ricorrenti e maggiori cambiamenti nell'ambito del comportamento bipolare. Al contrario, da uno studio clinico randomizzato, della durata di 1 anno, pazienti che avevano risposto al trattamento iniziale con fluoxetina, non hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di ricadute, mania o ipomania, al proseguimento del trattamento con SSRI, litio o placebo.

Due studi retrospettivi hanno riscontrato un aumento del comportamento suicida in pazienti in trattamento con antidepressivi. Da uno studio prospettico, in 425 pazienti bipolari trattati con antidepressivi non sono stati riscontrati cambiamenti nell'ideazione o comportamento suicida. Allo stesso modo, in 789 pazienti affetti da disturbo dell'umore (605 con depressione maggiore

unipolare e 184 con disordine bipolare) il trattamento antidepressivo non ha alterato il rischio di pensieri o azioni suicide, così come è stato confermato dai cambiamenti nella Hamilton Depression Rating Scale***** all'inizio del trattamento e dopo 3,6 mesi. Tuttavia, in 757 pazienti affetti da depressione unipolare o bipolare l'incidenza di comportamenti suicidari, durante il trattamento, è stato del 35-54% più basso dei pazienti che non erano in trattamento.

I risultati di tale revisione dimostrano che l'uso degli antidepressivi in monoterapia nel trattamento del disturbo bipolare non è raccomandato a causa della ridotta efficacia della monoterapia e del potenziale rischio di eccessive modifiche del tono dell'umore. Dall'analisi dei dati disponibili, non è stato possibile chiarire con certezza il profilo beneficio/rischio degli antidepressivi nel trattamento del disturbo bipolare, per cui sono necessari ulteriori studi.

Sono emerse, tuttavia, utili raccomandazioni per il trattamento della depressione bipolare; si consiglia, infatti, l'utilizzo di farmaci quali litio, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e lurasidone come monoterapia prima della somministrazione del farmaco antidepressivo; nel trattamento del disturbo bipolare di tipo I, gli antidepressivi dovrebbero essere usati in associazione a un farmaco stabilizzante dell'umore. Il trattamento antidepressivo nella depressione acuta con disturbo bipolare di tipo II sembra essere ben tollerato ma non sempre efficace. Tra gli antidepressivi, i triciclici, tetraciclici e la venlafaxina risultano quelli maggiormente responsabili di cambiamenti dell'umore e del comportamento.

Parole chiave: antidepressivi, disturbo bipolare, revisione sistematica.

Riferimento bibliografico:

Pacchiarotti I et al., The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. Am J Psychiatry 2013., doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13020185.

Note:

* La scala di Jadad è uno strumento validato utile per valutare la qualità metodologica di un RCT. Analizza l'adeguatezza di randomizzazione, doppio cieco e perdita al follow-up. Lo score totale può variare da 0 a 5 e si considera di buona qualità un RCT che ottenga un punteggio >3.

** La tecnica Delphi è una metodologia tipica della ricerca sociale, che permette di intervistare un gruppo selezionato (detto anche panel) di esperti, chiamati ad esprimere, in forma anonima, i propri pareri ed opinioni su una determinata tematica, allo scopo di validarne alcuni tramite il confronto reciproco e la condivisione progressiva.

*** La Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) è una scala psichiatrica utilizzata per la valutazione della depressione. La MADRS è composta dai 10 elementi, strettamente legati al cambiamento globale dei sintomi. Ciascun elemento è valutato con punteggi da 0 a 6 (0 = assenza del sintomo; 6 = massima gravità).

**** Young Mania Rating Scale Y-MRS è una scala semistrutturata di eterovalutazione quantitativa per i sintomi maniacali, costituita da 11 item che esplorano l'umore, l'attività motoria, la libido, il sonno, l'irritabilità, l'eloquio, i disturbi quantitativi e formali del pensiero, il comportamento aggressivo-distruttivo, l'aspetto in generale e la capacità critica.

***** La Hamilton Depression Rating Scale indaga 21 diverse aree che sono determinanti per la valutazione dello stato depressivo del soggetto. Ciascuna delle 21 aree rappresenta un singolo item della scala, ad ognuno dei quali l'esaminatore deve attribuire un punteggio che va da 1 (assente) a 5 (grave). Il punteggio 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.

Azioni correlate di probiotici e antibiotici su flora intestinale e variazioni del peso corporeo

A cura della Dott.ssa Martina Fragni

L'obesità è causata da alterazioni dell'equilibrio tra assunzione di cibo e dispendio di energia. Il peso corporeo negli animali adulti (compreso l'uomo) è regolato da fattori ambientali, genetici, nervosi ed endocrini. Le tre componenti del dispendio di energia totale sono: il metabolismo

basale, la spesa energetica richiesta per l'assorbimento e la digestione del cibo e per l'attività fisica. Nonostante i fattori ambientali siano importanti, anche fattori genetici giocano un ruolo nella patogenesi dell'obesità. L'obesità è associata ad una risposta infiammatoria cronica, caratterizzata da anormale produzione di adipocitochine, attivazione di segnali proinfiammatori e induzione di biomarcatori infiammatori. L'insulina è un anoressigeno che segnala il grado di adiposità nel medio-lungo termine. La leptina, principale indicatore di adiposità, segnala lo stato nutrizionale e la sua concentrazione è altamente correlata al numero di adipociti e al contenuto di grassi. La flora intestinale svolge un ruolo importante nell'ottenimento, nella riserva e nel consumo di energia dalla dieta. Diversi studi hanno associato squilibri nella composizione della flora intestinale con obesità e malattie ad essa associate e l'interesse per questo settore sta progressivamente aumentando.

Scopo di questo lavoro è descrivere gli effetti di probiotici e antibiotici sulla flora intestinale di animali e esseri umani e analizzare il loro potenziale uso terapeutico nel controllo delle variazioni ponderali negli esseri umani.

Circa il 67% degli studi pubblicati relativi a nutrizione e obesità è stato sponsorizzato da industrie alimentari. Poiché le ricerche in questo settore hanno controlli e protocolli meno rigidi rispetto a quelle farmacologiche, i risultati sono più soggetti a rischio di errori e a manipolazioni.

I probiotici. I probiotici sono microrganismi vivi che conferiscono benefici dal punto di vista della salute dell'organismo ospite quando somministrati in quantità adeguate, al di là di quelle suggerite dalle proprietà nutrizionali di base. I probiotici, aggiunti ai mangimi, determinano aumento di peso degli animali in modo equivalente o anche meglio degli antibiotici. In particolare, una meta-analisi ha dimostrato che il *Lactobacillus acidophilus*, *fermentum* e *ingluviei* erano associati ad aumento di peso, mentre il *Lactobacillus plantarum* e *gasser* ad una diminuzione (Microb Pathog 2012;53:100-08). Il divieto di aggiungere antibiotici a mangimi e additivi alimentari, ha portato ad un rapido aumento dell'utilizzo di probiotici nel settore zootecnico europeo, allo scopo di stabilizzare la flora intestinale, ridurre i disturbi digestivi da patogeni ed aumentare l'efficienza alimentare negli animali. E' noto, infatti, che dal 2006 nell'Unione Europea è vietato l'uso di antibiotici per uso zootecnico, a causa dell'elevato rischio di sviluppare resistenza nella flora intestinale ed il rischio di trasferire questa resistenza dall'animale all'essere umano. In altri Paesi, tuttavia, continuano ad essere utilizzati sia per la profilassi di malattie infettive che per l'aumento ponderale.

I ceppi delle specie di probiotici possono differire per genotipo e fenotipo, per esempio, analisi genomiche di comparazione hanno rivelato diversità strutturali e funzionali nel genere *Lactobacillus* spp, legate soprattutto a proteine implicate nella produzione di energia, trasporto e metabolismo di carboidrati, aminoacidi e lipidi e questo potrebbe spiegare l'effetto diverso specie-specifico sul peso dell'organismo ospite. Ulteriori studi sui diversi ceppi di *Lactobacillus* spp potrebbero spiegare i meccanismi correlati all'obesità.

Cambiamenti del peso corporeo indotte da probiotici. In casi di malnutrizione i supplementi probiotici determinano aumento di peso, modulando la flora intestinale. L'uso di cibi terapeutici pronti all'uso (ready-to-use therapeutic food, RUTF) ha ridotto la malnutrizione globale ed è stato dimostrato sperimentalmente che l'uso di RUTF ha incrementato la produzione di batteriocine da *Lactobacillus* e *Bifidobatteri*, inoltre, sono disponibili anche RUTF che contengono probiotici. I probiotici possono essere usati anche per rallentare l'aumento di peso, per esempio l'uso perinatale di *L. rhamnosus* suggerisce che una modulazione precoce della flora intestinale modifica l'accrescimento nei bambini, riducendo l'eccessivo aumento di peso nei primi anni di vita; un altro esempio è lo *Streptomyces toxytricini*, che produce lipostatina, un inibitore della lipasi pancreatica, che è anche il target dell'azione del farmaco Orlistat, utilizzato per trattare l'obesità poiché previene l'assorbimento di acidi grassi e riduce l'assunzione calorica. Anche altri probiotici quali *L. gasser* e *L. plantarum* sono stati associati ad una significativa riduzione del peso corporeo. Alla luce di queste osservazioni, attualmente la relazione tra probiotici e peso corporeo umano non è completamente chiara.

Modificazioni del peso corporeo indotte da antibiotici. Antibiotici e RUTF sono largamente utilizzati in casi acuti di malnutrizione, per esempio, amoxicillina e cefdinir sono associati ad aumento di peso nei bambini malesiani malnutriti. Meta-analisi hanno dimostrato una relazione tra aumento di peso e utilizzo di, rispettivamente, macrolidi nei pazienti con fibrosi cistica,

claritromicina nei casi di fibrosi cistica e obesità acquisita, vancomicina nelle endocarditi. Queste scoperte sono empiriche e non direttamente legate alla progressione della malattia. L'eritromicina è stata associata ad aumento di peso nei neonati prematuri con intolleranze alimentari. Sulfonamide e cotrimoxazole usati nella profilassi di polmoniti e nelle complicanze del morbillo sono stati associati ad aumento di peso; vancomicina è legata ad obesità acquisita. Quando gli antibiotici somministrati nei primi 6 mesi di vita, è stato osservato un aumentato rischio di indurre sovrappeso, mentre la somministrazione tra i 6-23 mesi non è legata a cambiamenti successive del BMI (body-mass index). Infine, perdita di peso è stata osservata in bambini trattati con penicillina. Si può quindi concludere che alcuni antibiotici determinino sostanziali cambiamenti nella flora intestinale e, come per i probiotici, tali modificazioni comportino variazioni di peso corporeo, soprattutto nei bambini malnutriti. È quindi probabile l'esistenza di una relazione tra modificazioni del microbiota, prescrizione di antibiotici e probiotici e attività batterica.

Relazioni tra gli effetti di probiotici e antibiotici. Il sequenziamento del genoma di diversi probiotici e di batteri intestinali commensali ha aumentato la conoscenza del ruolo dei probiotici sulla flora intestinale. Un trattamento breve con antibiotici determina un modifica momentanea della flora intestinale, un trattamento a lungo termine determina variazioni permanenti. Il trattamento antibiotico determina cambiamenti o eliminazione di alcune specie batteriche della flora intestinale, per esempio, il ceftriaxone sopprime significativamente la microflora intestinale negli adulti ed elimina i lactobacilli nei neonati, mentre metronidazolo, cefoperazone o vancomicina alterano la composizione della flora batterica, ma non diminuiscono la biomassa batterica complessiva. Probiotici e antibiotici possono quindi entrambi modificare la flora intestinale, ma a causa della complessità della flora batterica, gli effetti degli antibiotici non sono prevedibili e possono essere sia diretti sulla popolazione batterica, che indiretti, consentendo la crescita di batteri resistenti, che a loro volta alterano il profilo della flora intestinale. Ad eccezione di oxazolidinoni, chinoloni e sulfonamidi, molti antibiotici derivano da microrganismi. Gli Actinobacteria del suolo sono responsabili della produzione di 2/3 degli antibiotici in commercio. I probiotici producono vari composti antimicrobici, soprattutto batteriocine, che migliorano la loro capacità di competere con altri batteri intestinali e inibiscono i batteri patogeni. I meccanismi dei benefici clinici dei probiotici non sono chiari, ma potrebbero comprendere effetti non specifici, come l'inibizione della crescita di patogeni alterando la composizione degli acidi grassi a catena corta nel lume intestinale, la stimolazione della produzione di mucine, l'aumento della risposta anticorpale secretoria e dell'attività antibiotica.

Benefici e svantaggi dell'uso dei probiotici sulla salute dell'uomo. La capacità dei probiotici di inibire i patogeni è supportata dal loro utilizzo nella prevenzione e nel trattamento della diarrea dei viaggiatori e di quella associata ad uso di antibiotici. I probiotici in particolare diminuiscono l'incidenza e la ricaduta di diarrea associata all'infezione da Clostridium difficile e potrebbero migliorare i sintomi dell'intestino irritabile, infiammazione intestinale e pouchite (complicanza chirurgica postproctocolectomia). Tuttavia, pochi studi clinici descrivono i ceppi utilizzati e la loro potenza. Inoltre, la valutazione e la registrazione sistematica degli eventi avversi legati all'utilizzo di probiotici sono limitate e gli interventi sono poco documentati. Studi con pochi partecipanti e metodi inappropriati di analisi hanno portato alla produzione di probiotici basandosi su presunti benefici per la salute. Per questi motivi l'uso di probiotici potrebbe essere pericoloso. Gli autori sottolineano che alcune preparazioni di probiotici dovrebbero essere classificate come farmaci e prescritte da medici per prevenire o trattare malattie sulla base di dati robusti. I regolamenti stabiliti dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare (European Food Safety Authority, EFSA) e dalla FDA dovrebbero basarsi su studi di alta qualità, includendo quelli sulla tipologia e la gravità degli eventi avversi. Inoltre dovrebbero essere analizzati gli effetti a lungo termine dei probiotici.

In conclusione, nell'ambito del miglioramento della salute a livello globale, una migliore comprensione della capacità di specifici batteri probiotici di ricavare energia dalla dieta umana potrebbe portare allo sviluppo di nuovi trattamenti per la malnutrizione; così come i probiotici usati nel settore agricolo per indurre aumento di peso dovrebbero essere studiati per scoprire se causano gli stessi effetti negli esseri umani. Visto il loro basso costo, inoltre, i probiotici potrebbero essere utilizzati soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, ma è necessaria una campagna di sensibilizzazione per aumentare la fiducia dei consumatori. Una conoscenza più approfondita della capacità di specifici probiotici di indurre diminuzione di peso, potrebbe poi

aumentare il loro utilizzo per il trattamento dell'obesità. Alcune batteriocine con attività antimicrobica ad ampio spettro, potrebbero poi essere usate per infezioni da cause sconosciute; altre potrebbero essere usate in futuro in alternativa agli antibiotici. L'alterazione della flora intestinale indotta da probiotici potrebbe essere usata per prevenire o trattare la diarrea, ridurre i rischi a lungo termine di neoplasie gastrointestinali, diminuire gli effetti di malattie intestinali indotte da radiazioni o da composti chimici e correggere squilibri nutrizionali.

In conclusione questa review propone una nuova area di ricerca basata sulla relazione tra flora intestinale, variazione di peso corporeo, rimedio per malnutrizione ed uso di probiotici ed antibiotici.

Un'attenta selezione di probiotici e antibiotici è essenziale poiché questi composti potrebbero avere vari effetti biologici, molti legati alla flora intestinale e a potenziali modificazioni di peso corporeo.

Parole chiave:

Probiotici e antibiotici, flora intestinale, revisione.

Bibliografia:

Angelakis E et al. Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. Lancet Infect Dis. 2013 Oct;13(10):889-99.

Evoluzione negativa nella gestione e nel trattamento del dolore lombare e cervicale A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

I sintomi legati alle malattie della colonna vertebrale sono la più comune causa di ricorso alle cure mediche e contribuiscono significativamente alla spesa sanitaria. Inoltre, le spese mediche per la cervico-lombalgia sono aumentate, dal 1997 al 2005, più rapidamente rispetto alle spese per tutti gli altri problemi di salute.

Le linee guida consolidate suggeriscono una gestione conservativa del problema, almeno per i primi tre mesi dalla comparsa dei sintomi, incoraggiando l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o paracetamolo e la fisioterapia e scoraggiando i trattamenti aggressivi e la diagnosi strumentale precoce (ad eccezione dei casi con importanti comorbidità, compresa una storia clinica di neoplasia maligna). Nonostante queste indicazioni, diversi studi hanno rivelato significativi aumenti nell'uso della tomografia computerizzata (TC) e della risonanza magnetica nucleare (RMN), degli interventi chirurgici ambulatoriali, e nella prescrizione di farmaci oppioidi. Tuttavia molti di questi studi sono datati e limitati a specifiche popolazioni o aspetti del problema.

L'obiettivo dello studio è stato quello di caratterizzare il trattamento della cervico-lombalgia negli Stati Uniti nel decennio 1999-2010.

Sono stati analizzati i dati provenienti dalle visite ambulatoriali presso il National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) e il National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS) per il 1999-2010, allo scopo di ottenere un quadro rappresentativo della cura ambulatoriale statunitense. Sono stati ammessi allo studio i pazienti con cervico-lombalgia come sintomo principale (secondo la classificazione ICD-9*) o diagnosi primaria e i pazienti sottoposti a visita ambulatoriale per altre ragioni (es. ipertensione) ma che avessero il dolore come sintomo o diagnosi secondaria. NAMCS e NHAMCS suddividono le visite la durata e il contesto dei sintomi in cinque categorie secondo la durata e il contesto dei sintomi: nuova insorgenza (durata inferiore ai tre mesi), acuto cronicizzato, di routine cronica, visita di routine di cura o di prevenzione, e la visita pre-operatoria o post-operatoria. I criteri di esclusione erano la presenza di sintomi quali febbre, perdita di peso, cachessia, sintomi neurologici, cancro, frattura vertebrale, mielopatia o sindrome post-laminectomia, che avrebbero potuto

essere indicativi di una patologia diversa dal comune dolore muscolo-scheletrico. Sono stati esclusi anche i pazienti con una malattia coesistente che avesse opzioni di trattamento simili a quelle per la lombalgia (es. gonalgia o spasmo muscolare) e quelli con concomitanti traumi, fratture, malattie addominali di vario genere, malattie muscolo-scheletriche, neurologiche, polmonari od infettive.

Outcome primari dello studio sono stati il ricorso alla fisioterapia o ad altri medici; l'utilizzo di metodiche di imaging, comprese TC, RM e radiografia; l'uso di farmaci, compresi FANS, paracetamolo, narcotici, tramadolo, benzodiazepine e farmaci per il dolore neuropatico (es. gabapentin). Il ricorso alla fisioterapia e l'utilizzo di farmaci antiinfiammatori sono stati considerati concordi con le linee guida; il rinvio ad altri specialisti, l'utilizzo di metodiche di imaging e di farmaci narcotici come discordanti dalle linee guida in uso. I risultati sono stati analizzati mediante regressione logistica e aggiustati per le caratteristiche dei pazienti e le caratteristiche professionali degli operatori sanitari e ponderati per rispecchiare la stima nazionale. I risultati sono stati aggiustati anche in base al fatto che il curante fosse il medico di base o un altro medico. Sono state analizzate 23918 visite che rappresentano una media di 73 milioni di visite all'anno. Il numero di visite per cervico-lombalgia è aumentato da 3350 visite nel 1999-2000 (che rappresenta il 3,1% di tutte le visite) a 4078 visite nel periodo 2009-2010 (3,5% di tutte le visite). Per quanto riguarda le caratteristiche basali dei pazienti, l'età media è aumentata da 49 a 53 anni ($P < 0,001$), mentre la percentuale di pazienti di sesso femminile è rimasta stabile a circa il 58%. Tra coloro che avevano il dolore cervico-lombare come sintomo principale (51,8% del campione), la percentuale dei pazienti con sintomi acuti o di nuova insorgenza è diminuita dal 63,7% nel 1999-2000 al 58,6% nel 2009-2010, mentre quelli con sintomi a lungo termine sono aumentati dal 29,7% al 37,1% nello stesso periodo ($P < 0,001$). Le comorbidità non sono significativamente cambiate, ad eccezione dell'asma, che è aumentata dal 3,6% nel 2005-2006 al 6,5% nel periodo 2009-2010 ($p < 0,001$). L'uso di FANS o paracetamolo è diminuito dal 36,9% nel 1999-2000 al 24,5% nel 2009-2010 ($p < 0,001$). Al contrario, l'uso di farmaci oppioidi è aumentato dal 19,3% al 29,1% durante lo stesso periodo ($p < 0,001$ per il trend). L'uso di miorilassanti e benzodiazepine è aumentato dal 19,6% nel 1999-2000 al 23,7% nel 2009-2010 ($p < 0,001$), e l'uso farmaci contro il dolore neuropatico è più che raddoppiato, dal 3,4% al 7,9%, nello stesso periodo ($p < 0,001$). Il ricorso alla fisioterapia fisica è rimasto invariato a circa il 20,0% in tutto il periodo di studio, ma i rinvii ad altri medici sono aumentati dal 6,8% nel 1999-2000 al 14,0% nel 2009-2010 ($p < 0,001$). Non è stato osservato alcun cambiamento nell'uso di radiografie (circa il 17,0% in tutto il periodo di studio), ma l'uso di RM o TC è aumentata dal 7,2% nel periodo 1999-2000 all'11,3% nel 2009-2010 ($P < 0,001$). Il trend non differiva sostanzialmente dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti. Nell'analisi stratificate dei pazienti con cervico-lombalgia come sintomo principale, il confronto fra dolore acuto e cronico ha rivelato un trend simile nei due gruppi durante il periodo di studio. Tra i pazienti con sintomi cronici, tuttavia, i rinvii ad altri medici sono aumentati più rapidamente rispetto a quelli con sintomi acuti ($p = 0,01$), con il ricorso ai medici aumento dal 3,0% al 13,4% per il gruppo con sintomi cronici e dal 6,7% al 10,5% per quelli con sintomi acuti durante il periodo di studio ($p < 0,001$ e $P = 0,07$ rispettivamente). Anche per quanto riguarda l'utilizzo di TC e RMN è stato mantenuto lo stesso trend (in aumento) nei due gruppi. La stratificazione delle visite presso il medico di base vs altri medici ha mostrato un trend simile, salvo poche eccezioni. Tra coloro che si sono rivolti a medici differenti dal medico di base, l'uso della TC e della RMN è aumentato più rapidamente, passando dal 4,9% al 6,6%. Per coloro che si erano rivolti al medico di base ($P = 0,02$) vs 9,5% al 14,3% per coloro che avevano scelto un altro medico ($P = 0,002$). Infine, l'uso di FANS o paracetamolo è diminuito di quasi la metà nel gruppo seguito dal medico di base ($P < .001$ per il trend) ed è rimasto piatto nel gruppo seguito da altri medici ($P = 0,47$ per il trend) e questa differenza era statisticamente significativa ($P = 0,01$). I pazienti neri, ispanici e di altra razza/etnia avevano bassi odds ratio (OR) per la prescrizione di farmaci oppioidi (OR 0,77, IC 95% 0,65 - 0,92; OR 0,60, 95% CI 0,39-0,95 e OR 0,51, 95% IC 0,40-0,65, rispettivamente) così come i pazienti di sesso femminile (OR 0,86, 95% IC 0,77 - 0,96). I pazienti non assicurati avevano un OR più basso per il ricorso ad altri medici (OR 0,74, 95% IC 0,57-0,97). Una sottoanalisi di specialisti ha rivelato che i neurologi e chirurghi ortopedici hanno avuto OR maggiori per quanto riguarda la prescrizione di TC e RM (OR 3,57; 95% IC 2,60-4,90). Infine, gli operatori sanitari nel Sud e nella regione occidentale degli Stati Uniti avevano maggiori OR per la prescrizione di

farmaci stupefacenti (OR , 1,56 , 95% IC 1,21-2,02 e OR , 1,57 , 95% IC , 1,22-2,03; rispettivamente).

Lo studio, rappresentativo della tendenza nazionale nel trattamento della cervico-lombalgia, mette in luce alcuni aspetti degni di nota come un significativo aumento della tendenza ad utilizzare strumenti diagnostici e trattamenti non approvati dalle correnti linee guida e, al contrario, una diminuzione di quelli ritenuti concordi con le linee guida, come la prescrizione di FANS o paracetamolo. L'aumento del 106% nell'invio a medici specialisti ha sicuramente contribuito al recente aumento di costosi e spesso inefficaci interventi chirurgici di stabilizzazione della colonna. D'altra parte, la diminuzione del 50,6% del consumo di farmaci di prima linea, FANS e paracetamolo, ha avuto come controparte un aumento del 50,8% nella prescrizione di farmaci oppioidi. L'utilizzo di oppioidi è risultato indipendente dalla durata del dolore stesso; infatti lo stesso trend è stato osservato sia per il dolore acuto, per il quale questi farmaci non trovano indicazione, sia per quello cronico. Una recente meta-analisi ha messo in dubbio la reale efficacia degli oppioidi anche nella cervico-lombalgia cronica ed ha sottolineato che nel 43% dei casi l'utilizzo cronico di oppioidi porta a situazioni di abuso che, nel solo 2008, si sono tradotte in 14800 decessi negli Stati Uniti. Infine, l'aumento del 56,9% nell'utilizzo di TC e RMN non ha portato significativi benefici clinici; al contrario si stima che questo aumento di esposizione alle radiazioni ionizzanti sarà responsabile di un costante aumento dei casi di cancro. Lo studio presenta alcuni limiti, dichiarati dagli stessi autori: per esempio, mancano dati completi sulla durata dei sintomi; non sono stati disponibili i dati longitudinali dei pazienti trattati e questo ha impedito di analizzare il trend dei trattamenti nel tempo per ogni singolo paziente; infine, poiché i dati di comorbidità sono stati raccolti solo a partire dal 2005, non è stato possibile utilizzare questi dati nell'analisi aggiustata.

In conclusione, nonostante le numerose linee guida pubblicate, il management della cervico-lombalgia si discosta sempre più dalle linee guida stesse. Una migliore gestione del problema potrebbe migliorare la qualità delle cure, oltre a rappresentare un'occasione di risparmio per il sistema sanitario nazionale.

L'editoriale che segue l'articolo sottolinea la scarsa aderenza della pratica clinica alle linee guida correnti per il trattamento del dolore cervico-lombare, nonostante il proliferare di queste ultime nel corso degli anni. Vengono identificate alcune barriere che si interpongono fra le linee guida e la loro corretta applicazione e vengono proposte alcune possibili soluzioni. Il primo problema potrebbe essere la scarsa accessibilità e maneggevolezza delle linee guida stesse, numerosissime e voluminose, cosa che spesso contrasta con il poco tempo a disposizione dei medici per aggiornarsi. Alcune linee guida, inoltre, non incontrano l'approvazione da parte dei medici che le ritengono non confermate dall'evidenza clinica, difficilmente applicabili ai pazienti, con un rapporto costo-beneficio non favorevole. Il mancato raggiungimento degli outcome di efficacia e sicurezza è un'ulteriore motivo di mancata aderenza. Infine, un'ultima barriera che si interpone fra le linee guida e la loro corretta applicazione può essere rappresentata da fattori esterni quali la scarsa aderenza del paziente o la non rimborsabilità del trattamento. La prima soluzione proposta è quella di standardizzare meglio le linee guida, anche attraverso l'univocità delle fonti e dei metodi di analisi. In secondo luogo, una migliore distribuzione delle risorse economiche, con incentivi che permettano ai medici di ottenere un outcome migliore per questo tipo di pazienti e misure che scoraggino la prescrizione di costose e spesso inutili analisi di imaging.

Infine, cosa più importante, le diverse figure professionali coinvolte nel trattamento dei problemi della colonna vertebrale (incluse le medicine alternative) dovrebbero riunirsi ad un tavolo di discussione con l'obiettivo comune di valutare l'approccio terapeutico migliore.

Parole chiave: cervico-lombalgia, management, linee guida.

Note bibliografiche:

Mafi JN et al. Worsening trends in the management and treatment of back pain. JAMA Intern Med. 2013; 173(17): 1573-81.

Casey DE. Why Don't Physicians (and Patients) Consistently Follow Clinical Practice Guidelines?: Comment on "Worsening Trends in the Management and Treatment of Back Pain". JAMA Intern Med. 2013; 173 (17): 1581-83.

Note

*ICD-9: International Classification of Diseases, Ninth Revision. La classificazione ICD (dall'inglese International Classification of Diseases; in particolare, International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death) è la classificazione internazionale delle malattie e dei problemi correlati, stilata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS-WHO). L'ICD è uno standard di classificazione per gli studi statistici ed epidemiologici, nonché valido strumento di gestione di salute e igiene pubblica. È oggi alla decima edizione (ICD-10), approvata nel 1990 durante la 43esima Assemblea mondiale della sanità dell'OMS e utilizzata a partire dal 1994.

Micofenolato mofetile vs ciclosporina A nei bambini con sindrome nefrosica con frequenti ricadute

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

Le reazioni avverse gravi associate alla terapia a lungo termine con corticosteroidi o ciclosporina A (CsA) possono complicare il trattamento di bambini affetti da sindrome nefrosica steroide-sensibile a frequenti ricadute (frequently relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome - FR-SSNS). Micofenolato mofetile (MMF), profarmaco dell'acido micofenolico (MPA), dotato di attività immunosoppressiva e non nefrotossico, ha dimostrato efficacia e tollerabilità nel trapianto renale. Alcuni studi condotti su coorti poco numerose di pazienti con potenza statistica limitata hanno dimostrato che MMF permette di ridurre il consumo di steroidi e riduce l'incidenza di ricadute nei pazienti con FR-SSNS, sebbene con efficacia variabile.

Questo studio crossover, open-label, multicentrico, randomizzato e prospettico, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di MMF in confronto a CsA nei pazienti affetti da FR-SSNS.

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento: il gruppo A ha ricevuto inizialmente MMF (dose iniziale 1000 – 1200 mg/m²/die) per 12 mesi seguito da CsA (150 mg/m²/die) per 12 mesi, mentre il gruppo B è stato trattato con CsA per 12 mesi seguito da MMF per 12 mesi. Dopo 12 mesi, al momento del crossover, i pazienti hanno iniziato il rispettivo nuovo farmaco mentre la dose del precedente veniva dimezzata e quindi sospesa nell'arco di 2 settimane. Durante il periodo di studio di 2 anni, le visite di follow-up mensili prevedevano la valutazione degli eventi avversi, lo screening di proteinuria e il monitoraggio terapeutico. Le analisi di laboratorio sono state effettuate ogni 3 mesi. Il calcolo della potenza è stato condotto per l'ipotesi che il trattamento con MMF fosse non inferiore a CsA nell'ottenere remissione nella FR-SSN.

L'endpoint primario dello studio era la frequenza di ricadute durante entrambi i periodi di trattamento. Gli endpoint secondari erano la dose cumulativa di corticosteroidi, le variazioni nella funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata - estimated glomerular filtration rate (eGFR), monitoraggio della pressione ematica ambulatoriale nelle 24-ore (ABPM) (inizio e fine trattamento) ed il profilo lipidico, valutati durante ciascun periodo di trattamento. Durante le visite sono stati monitorati gli eventi avversi di MMF e CsA, inclusi i segni, i sintomi clinici ed i valori di laboratorio. I criteri di inclusione prevedevano: FR-SSNS con o senza dipendenza da steroidi e con o senza precedente terapia immunosoppressiva, variazione minima della glomerulopatia dimostrata tramite biopsia, eGFR ≥ 90 ml/min per 1,73 m², età compresa tra 3 e 18 anni e in remissione (all'entrata in studio). Durante la randomizzazione, tutti i pazienti erano in corso di malattia in fase di remissione in seguito ad una recente ricaduta (0-6 mesi prima dell'inizio dello studio). I criteri di esclusione erano la sindrome nefrosica corticosteroide-resistente o familiare, eGFR < 90 ml/min per 1,73 m², altre indagini istologiche o gravi patologie concomitanti (cardiache, epatiche, ematologiche o gastrointestinali, cancro, infezioni o gravidanza). Il profilo farmacocinetico di CsA è stato misurato 4 settimane dopo l'inizio della terapia con CsA mentre quello di MMF è stato eseguito durante la terapia con il farmaco, dopo 3 e 6 mesi in base alla concentrazione plasmatica di MPA stabilita prima dell'assunzione orale di MMF (C₀), 30 minuti dopo (C_{0,5}) e 2 ore dopo (C₂). Da dicembre 2003 ad aprile 2008 sono stati arruolati 60 pazienti (48 maschi e 12 femmine) in 15 centri di nefrologia pediatrica situati in Germania. La maggior parte dei pazienti (n=45; 75%) era già stata trattata con precedenti cicli di immunosoppressori. Quattro pazienti (7%) hanno terminato lo studio prima del previsto (2 nel primo anno, 1 per epatite A acuta e uno

per ipertricosi; 2 nel secondo anno per ragioni non documentate). Durante il periodo crossover, non sono state registrate ricadute o altre complicazioni. Sono state osservate maggiori ricadute nei pazienti trattati con MMF vs CsA durante il primo anno (media 1.10 vs 0.24; $p=0.03$), ma non durante il secondo anno (0.40 vs 0.20; $p=0.14$). Un totale di 38 pazienti (64%) trattati con MMF e 50 pazienti (85%) con CsA non hanno presentato ricadute. Il numero di ricadute nei pazienti trattati con MMF o CsA durante entrambi i periodi di trattamento non è significativamente differente ($p=0,06$). La prima ricaduta si è manifestata dopo una mediana di 195 giorni nel gruppo A e dopo 543 nel gruppo B. Il periodo di tempo libero da ricadute è stato significativamente più lungo con CsA in confronto alla terapia con MMF durante il primo anno di trattamento ($p<0,05$), ma non durante il secondo anno ($p=0,367$). La frequenza di ricadute è stata associata a precedenti terapie con farmaci citotossici. L'83% dei pazienti in terapia con CsA vs il 64% di quelli con MMF, risultavano liberi da ricadute se precedentemente trattati con ciclofosfamide, in confronto a quelli precedentemente non trattati (91% con CsA vs 74% con MMF). Queste differenze non erano significative ($p=0,80$). Non è stata osservata un'associazione significativa tra frequenza delle ricadute e l'età, durante i periodi di trattamento. Tutti i profili farmacocinetici sono stati ricavati durante la remissione di FR-SSNS; 43 e 36 pazienti mostravano valori completi rispettivamente a 3 e 6 mesi. Non è stata osservata una correlazione tra il dosaggio di MMF aggiustato e la corrispondente MPA-AUC. Per analizzare l'esposizione individuale nel tempo, gli autori hanno analizzato l'MPA-AUC dopo 3 e 6 mesi in 26 bambini con un dosaggio invariato di MMF. L'AUC media a 6 mesi è risultata significativamente più bassa in confronto all'AUC a 3 mesi ($p<0,05$). La riduzione dell'AUC a 6 mesi è stata osservata in entrambi i gruppi di pazienti e non era associata all'incidenza di ricadute, all'uso di corticosteroidi o alle variazioni in eGFR. Per analizzare l'effetto dell'esposizione di MPA sulla frequenza di ricadute, gli autori hanno confrontato i pazienti con esposizione minore e maggiore a MPA. Utilizzando la mediana MPA-AUC a 3 mesi di $50,4 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ come cutoff, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi con MPA-AUC a 3 mesi $< 50 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ o $> 50 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. I pazienti con bassa esposizione a MPA (AUC $< 50 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$; media MPA-AUC $37,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$) hanno manifestato 1,4 ricadute per anno ($p<0,05$), in confronto a 0,27 ricadute per anno in quelli con elevata esposizione a MPA (AUC $> 50 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$; media MPA-AUC $74,0 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$). L'incidenza di ricadute del secondo gruppo è risultata simile (media 0,27 per anno) alla frequenza media di tutti i pazienti durante il trattamento con CsA (media 0,23 ricadute per anno). Non sono risultate differenze significative tra i due gruppi rispetto a pressione ematica, uso di corticosteroidi (nei pazienti con elevata esposizione a MMF), crescita, livelli lipidici o eventi avversi mentre i valori di cistatina C, eGFR ed emoglobina sono aumentati significativamente con MMF rispetto a CsA.

MMF sembra essere più efficace nel secondo anno di trattamento rispetto al primo, probabilmente a causa degli effetti provocati dal primo trattamento (CsA). Inoltre il tempo mediano alla prima ricaduta era molto più alto (543 giorni) nel gruppo B (trattati inizialmente con CsA) rispetto al gruppo A (195 giorni). Il punto di forza di questo studio è rappresentato dal disegno crossover che ha permesso il confronto degli effetti di ciascun trattamento negli stessi individui, limitando l'eterogeneità genetica e associata alle patologie e permettendo il confronto statistico degli effetti del farmaco nonostante la piccola popolazione in studio. L'altro aspetto positivo dello studio è dato dal profilo farmacocinetico che ha messo in evidenza l'importanza della dose farmacologica individuale per stabilire l'efficacia del trattamento con MMF. Il limite maggiore dello studio è dato dall'arruolamento dei soggetti con storia di precedenti cicli di trattamento. Sebbene i pazienti con FR-SSNS siano già trattati quando vengono reclutati per lo studio, non è possibile stabilire quale periodo di trattamento precedente possa influenzare i risultati dello studio, specialmente durante il primo anno. Poiché tutti i pazienti erano di origine caucasica, i risultati potrebbero non essere validi per altre popolazioni.

I risultati di questo studio indicano che il trattamento con MMF è inferiore a CsA nel prevenire le ricadute nei pazienti pediatrici affetti da FR-SSNS. Tuttavia MMF può essere valutato tra le opzioni terapeutiche in considerazione della nefrotossicità ridotta.

Parole chiave: micofenolato mofetile, ciclosporina A, sindrome nefrosica, studio crossover.

Conflitto di interessi: Lo studio è stato finanziato in parte da Roche Pharma AG, Novartis Pharma e Teva Pharma AG e da fondi della Charité Universitätsmedizin Berlin (dichiarato nessun ruolo degli sponsor nell'analisi o nell'interpretazione dei dati)

Riferimenti bibliografici

Gellermann J et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 24:1689-97; 2013.

Gli inibitori del VEGF nel trattamento della neurovascolarizzazione coroidale senile: i risultati dei primi due anni dello studio IVAN

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

(Si veda anche il Position Paper della SIF:

http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_bevacizumab_lug13.pdf)

Il trattamento autorizzato* della degenerazione maculare neovascolare senile è l'iniezioni intravitreali di ranibizumab, il frammento legante l'antigene di un anticorpo monoclonale contro il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), risultato più efficace rispetto sia al non trattamento sia alla terapia fotodinamica. In attesa della sua autorizzazione all'immissione in commercio, alcuni studi clinici non randomizzati hanno dimostrato un simile profilo di efficacia nella stessa patologia per bevacizumab, molecola madre, da cui è derivato il ranibizumab. Il bevacizumab ha indicazioni terapeutiche in campo oncologico. A fronte di un costo molto elevato di ogni singola dose di ranibizumab, quella di bevacizumab, la cui dose contenuta nella preparazione farmaceutica autorizzata in ambito oncologico è frazionabile in differenti aliquote più piccole per la somministrazione intraoculare, offre un importante vantaggio economico, che rapidamente ha generato un aumento del suo uso off-label a livello mondiale. Alla luce di mancanza di informazioni sulla sicurezza di bevacizumab nel trattamento della degenerazione maculare senile e viste le perplessità sulla scelta tra ranibizumab e bevacizumab, sono stati realizzati in parallelo due trial clinici, IVAN (Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation) in Gran Bretagna e CATT (Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials) negli USA. Le analisi aggregate dei due studi dopo un anno di follow-up hanno dimostrato una sovrapponibilità del profilo di efficacia sugli esiti funzionali tra i due farmaci e tra i trattamenti continui (mensili) e discontinui (al bisogno o interrotti) e un aumento del rischio di eventi avversi sistemici per bevacizumab.

Con l'obiettivo di valutare la non inferiorità del bevacizumab rispetto al ranibizumab e del trattamento discontinuo rispetto a quello continuo nella degenerazione maculare senile, sono state eseguite le analisi finali dello studio IVAN dopo 2 anni di follow-up e una metanalisi aggregata dei due studi IVAN e CATT relativa agli esiti di efficacia e sicurezza.

Lo studio clinico IVAN randomizzato, di non-inferiorità, multicentrico, realizzato in 23 centri accademici e ospedali inglesi ha arruolato tra marzo 2008 e ottobre 2010, adulti di almeno 50 anni con degenerazione maculare senile in corso, non trattata precedentemente e con un risultato del test dell'acutezza visiva corretta al meglio (best corrected visual acuity, BCVA) pari ad almeno 25 lettere lette sulla tabella di Snellen. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1:1:1 iniezioni intravitreali di ranibizumab (0,5 mg) o bevacizumab (1,25 mg), e in trattamento continuo o discontinuo. La randomizzazione, attuata tramite un sistema informatizzato, è stata stratificata per centro ed effettuata a blocchi al fine di ottenere uno stesso numero di partecipanti per ogni centro. I partecipanti allo studio e i valutatori clinici (infermieri, oftalmologi, tecnici radiologi e medici) erano all'oscuro dell'allocazione per i primi tre mesi, dopo quel termine entrambi, ricercatori e partecipanti, venivano a conoscenza del trattamento. I farmacisti che dispensavano i farmaci in studio erano invece sempre consapevoli dei trattamenti ed erano preposti ad effettuare varie procedure di valutazione di stabilità, potenza e sterilità di bevacizumab, fornito da Roche già in siringhe preriempite. I partecipanti erano sottoposti mensilmente a visite cliniche, tomografia ottica a coerenza di fase (OCT), fotografia del fondo oculare e iniezione del farmaco in studio, al

basale, alla prima e alla seconda visita. Dopo quest'ultima visita, i pazienti assegnati al trattamento continuo ricevevano ancora il farmaco mensilmente, quelli in trattamento discontinuo interrompevano, a meno che non si presentassero segni clinici e criteri di OCT tali da denunciare la presenza della maculopatia in corso e da richiedere un ulteriore ciclo di tre dosi. In base a quanto evidenziato dallo studio CATT, sono stati rivalutati al termine del follow-up di 2 anni i risultati delle tomografie effettuate al basale per identificare eventuali neoformazioni di lesioni da atrofia sviluppatesi nel corso dello studio. I pazienti lasciavano lo studio anticipatamente o per propria decisione o per richiesta dell'oftalmologo.

L'outcome primario dello studio era rappresentato dal test BCVA, effettuato ogni 3 mesi. Gli outcome secondari comprendevano la valutazione di: funzioni visive (sensibilità al contrasto, acutezza visiva da vicino, indice di lettura) al basale e alle visite 3, 6, 12, 18 e 24; lesioni morfologiche e metriche tramite angiogrammi e OCT, al basale e alle visite 12 e 24; test sulla qualità della vita in generale e relativamente alla vista, al basale o alle visite 3, 12 e 24; eventi avversi, ad ogni visita; uso di risorse e costo-efficacia; tempo di sopravvivenza senza fallimento terapeutico. L'outcome primario di sicurezza era lo sviluppo di un evento trombotico o il ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco.

Dei 628 pazienti che soddisfavano i criteri di eleggibilità, 323 sono stati assegnati a ranibizumab (157 al trattamento continuo, 155 a quello discontinuo) e 293 a bevacizumab (148 in trattamento continuo, 145 in trattamento discontinuo). Ventitré pazienti (18 prima di ricevere il trattamento, 5 prima di completare il primo ciclo di 3 iniezioni) hanno interrotto lo studio. Le caratteristiche demografiche, cliniche e relative agli outcome erano uniformemente distribuite tra i diversi gruppi: la popolazione era prevalentemente femminile e con età media 77 anni. La randomizzazione in cieco a 3 mesi è stata rispettata dal 98% degli oftalmologi e dal 99% dei pazienti.

Dall'analisi su 525 partecipanti a 2 anni di follow-up, non sono emerse differenze circa il BCVA né tra i trattamenti con ranibizumab e bevacizumab (differenza media: -1,37; IC 95% da -3,75 a 1,01; $P=0,26$) né tra i trattamenti continuo e discontinuo (-1,63; -4,01 a 0,75; $P=0,18$). Pertanto, l'analisi non ha confermato l'ipotesi primaria di non inferiorità del trattamento discontinuo con bevacizumab rispetto a quello continuo con ranibizumab. In termini di tipo di farmaco ricevuto (bevacizumab vs. ranibizumab) non sono emerse differenze significative relativamente agli outcome secondari di acutezza visiva da vicino (0,94; 0,85 a 1,04, $P=0,23$), indice di lettura (-1,34; -8,89 a 5,61; $P=0,70$) né sensibilità al contrasto (0,21; -0,62 a 1,04; $P=0,62$). Invece, in termini di tipo di regime terapeutico, acutezza visiva da vicino (0,90; 0,82 a 0,99; $P=0,04$) e sensibilità al contrasto (-1,07; -1,90 a -0,25; $P=0,011$) sono significativamente peggiorati nel gruppo in trattamento discontinuo.

Non sono emersi differenze significative tra i trattamenti con bevacizumab e ranibizumab in termini di spessore della lesione totale e della retina neurosensoriale, compreso il fluido sottoretinico, risultati invece significativamente inferiori nel gruppo in trattamento continuo vs. quello in trattamento discontinuo (rispettivamente 0,91; 0,85-0,97; $P=0,0035$; e 0,92; 0,84-1,00; $P=0,046$). Uniformemente agli outcome precedenti, per quanto concerne la presenza di fluido rilevato tramite OCT, la percentuale dei pazienti in trattamento con bevacizumab era non significativamente maggiore di quella del gruppo trattato con ranibizumab (58% vs. 50%; OR: 0,72; 0,5-1,02; $P=0,065$); tale differenza è risultata significativa invece per i pazienti in trattamento discontinuo vs. quelli in trattamento continuo.

Anche in termini di lesione neovascolare attiva e di neoformazione di atrofia sono emerse differenze significative tra i due regimi di trattamento (maggiore per i pazienti trattati in maniera discontinua) ma non tra i due farmaci. La valutazione della qualità della vita non ha indicato differenze tra i vari gruppi. Relativamente agli outcome di sicurezza non sono emerse differenze significative tra i gruppi in trattamento con bevacizumab e ranibizumab né in termini di numero di decessi (OR 0,96; 0,46-2,02; $P=0,91$) né in termini di numero di eventi trombotici o ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco (1,69; 0,80-3,57; $P=0,16$). Invece, è stato riportato un numero significativamente maggiore di decessi durante il trattamento discontinuo che in quello continuo (0,47; 0,22-1,03; $P=0,05$).

Non sono emerse differenze significative tra i due trattamenti con bevacizumab e ranibizumab in termini di eventi avversi di tipo sistemico ($P=0,82$), nonostante una percentuale maggiore di eventi di tipo gastroenterico nel gruppo trattato con bevacizumab. Uniformemente agli outcome di efficacia, i pazienti in trattamento discontinuo hanno riportato un aumento

significativo di eventi avversi quali disordini generali o al sito di somministrazione (inclusi i decessi) rispetto a quelli in trattamento continuo ($P=0,03$).

La metanalisi dei due studi IVAN e CATT ha dimostrato la non inferiorità di bevacizumab rispetto a ranibizumab. Sebbene la definizione "al bisogno" per il trattamento non continuo non fosse simile nei due trial, i dati sono stati ugualmente raggruppati e hanno evidenziato l'inferiorità del trattamento discontinuo rispetto a quello continuo in termini di efficacia. Lo spessore della lesione totale peggiorava nel gruppo in regime discontinuo, mentre la neoformazione di atrofia è stata individuata più frequentemente nel gruppo trattato continuamente. Non sono emerse differenze tra bevacizumab e ranibizumab in termini di decesso o eventi trombotici, ma il ranibizumab si è dimostrato più sicuro in termini di eventi avversi sistemici ($p=0,008$). Il trattamento continuo rispetto a quello discontinuo è risultato più sicuro in termini di mortalità ($P=0,014$) e di eventi sistemici avversi ($P=0,063$).

I risultati del trial IVAN, uniformemente a quelli della metanalisi degli studi IVAN e CATT, dimostrano la non inferiorità del bevacizumab rispetto al ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare neovascolare senile; pertanto i due inibitori del VEGF possono essere considerati equivalenti. L'aumento del rischio di eventi avversi sistemici e di mortalità con il trattamento discontinuo indirizza la scelta sul trattamento continuo.

A fronte di diversi punti di forza dello studio clinico IVAN, quali potenza statistica sufficiente per la stima degli outcome primari, ampio range di outcome secondari che supportano le evidenze sull'acutezza visiva, procedura di allocamento dei trattamenti farmacologici in cieco ben rispettata, non può essere trascurato un limite essenziale della metanalisi, ovvero la mancanza di appropriatezza per l'aggregazione dei dati dei due trial. Tuttavia, gli autori, al fine di giustificarne l'appropriatezza, argomentano che gli studi sono stati sviluppati secondo un disegno simile e l'intenzione di aggregare i dati era già stata pianificata prima di iniziare lo studio; inoltre, gli intervalli di confidenza delle stime ottenute nel trial coincidono con quelli della metanalisi, a conferma dei risultati corretti della metanalisi.

Nell'editoriale di accompagnamento sono stati avanzati dei dubbi sul reale impatto clinico ed economico dei risultati dello studio. Se da un lato, infatti, è stata dimostrata la stessa efficacia tra i due farmaci, che potrebbe tradursi in una vantaggiosa riduzione dei costi per la salute pubblica, dall'altro, i dubbi sul profilo di tollerabilità del bevacizumab a livello sistemico complicano sia lo switch a bevacizumab in quei pazienti che già utilizzano ranibizumab sia l'autorizzazione a questo switch da parte delle agenzie regolatorie. Inoltre, non sono state valutate alternative terapeutiche al ranibizumab, quali aflibercept, autorizzato di recente dalla FDA in base ad alcune evidenze sulla sua non inferiorità a ranibizumab.

Parole chiave: bevacizumab, ranibizumab, degenerazione maculare neovascolare senile, studio clinico randomizzato e metanalisi.

Conflitto di interesse: Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse Aziende farmaceutiche, tra cui Novartis (azienda produttrice ranibizumab). Gli autori dell'editoriale hanno dichiarato di essere consulenti di diverse Aziende farmaceutiche, tra cui Novartis e Roche (azienda produttrice bevacizumab).

Riferimenti bibliografici

Chakravarthy U, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1258–67.

Cheung CMG and Wong TY. Treatment of age-related macular degeneration *Lancet* 2013; 382: 1230–32

Note:

*In Italia, come in Europa e negli US, ranibizumab (Lucentis, Novartis) è commercializzato in Italia nel trattamento per la degenerazione maculare neovascolare legata all'età mentre bevacizumab, (Avastin®, Genentech/Roche) è attualmente approvato per la terapia dei tumori metastatici.

Costo-efficacia di warfarin dosato in base al profilo farmacogenetico vs terapie anticoagulanti alternative nel trattamento della fibrillazione atriale (FA)°

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Il warfarin rappresenta il farmaco di riferimento per la prevenzione del tromboembolismo nei pazienti con FA. Tuttavia, stanno iniziando ad essere ampiamente prescritti anche tre nuovi anticoagulanti orali (New Oral Anticoagulants, NOA): dabigatran, rivaroxaban ed apixaban, per i quali è stata dimostrata la non inferiorità rispetto a warfarin ed una minor incidenza di emorragie intracraniche. Per apixaban è stata dimostrata, inoltre, la riduzione del rischio di sanguinamenti maggiori così come di tutte le altre cause di morte. A fronte dello sviluppo di nuove molecole, si stanno sviluppando numerosi tentativi di migliorare l'efficacia e la sicurezza del warfarin, come l'automonitoraggio dell'INR e la determinazione della dose in base allo studio farmacogenetico dell'enzima vitamina K epossido reductasi (Vitamin K Oxide Reductase Complex 1, VKORC1) e CYP2C9. Alcune evidenze suggeriscono che lo studio del genotipo possa aumentare il tempo in cui l'INR viene mantenuto nel range desiderato. Sembra, inoltre, che i NOA siano costo-efficaci rispetto al warfarin, ma non nel caso in cui il dosaggio di quest'ultimo farmaco sia impostato previo studio farmacogenetico.

Diverse sono le difficoltà legate allo studio dell'efficacia clinica e della costo-efficacia dei diversi algoritmi terapeutici proposti per il trattamento con warfarin. Un tentativo di bypassare queste problematiche è quello di promuovere trial clinici basati sull'analisi della relazione dose di esposizione – risposta; in questo modo è, infatti, possibile valutare outcome che includano un vasto numero di algoritmi terapeutici (quindi diversi dosaggi) ed estendere l'analisi ad endpoint che possano fornire informazioni economiche e di costo-efficacia.

Scopo dello studio è presentare una nuova applicazione degli studi clinici basati su farmacocinetica-farmacodinamica (PK-PD) nella valutazione dell'analisi costo-efficacia di diversi schemi terapeutici clinici e farmacogenetici, paragonandoli ai NOA. Il modello è stato validato confrontando i risultati con quelli di trial che avevano valutato la terapia standard con warfarin vs quella guidata dallo studio genotipico.

Il lavoro è stato articolato in tre fasi: simulazione PK-PD, metanalisi e valutazione economica. Simulazione PK-PD. Gli studi di simulazione hanno dimostrato che l'uso dell'algoritmo genetico proposto dall'International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC) porta ad un incremento del tempo in cui l'INR viene mantenuto nel range terapeutico o al di sotto di questo e ad una diminuzione del tempo in cui l'INR è al di sopra del range desiderato. L'effetto era più pronunciato dopo il primo mese di simulazione, con una percentuale di tempo di INR sovrapponibile nei diversi algoritmi per quanto riguarda il mantenimento sopra, sotto e all'interno del range, man mano che veniva raggiunta la dose di mantenimento. Gli schemi terapeutici basati sullo studio farmacogenetico sono stati associati ad un maggior tempo dell'INR nei range terapeutici, al raggiungimento del range-target più velocemente, senza che questo venisse superato nelle fasi iniziali della somministrazione del farmaco. L'uso dei dati relativi al genotipo durante la sola fase iniziale, per predire la sola dose di mantenimento o in entrambi i casi ha aumentato il tempo in cui l'INR si è mantenuto nel range dell'1,34; 4,76 e 5,71%, rispettivamente, nei primi tre mesi.

Metanalisi. Nella metanalisi sono stati valutati 702 abstract e 153 articoli, di cui solo 7 rispettavano tutti i criteri di inclusione. Il rischio relativo di eventi tromboembolici era pari a 1,00047, mentre quello di sanguinamenti 0,94100 per la terapia basata su un approccio farmacogenetico rispetto alla valutazione clinica.

Rispetto all'approccio clinico standard (warfarin dosato seguendo algoritmi clinici), la terapia con warfarin somministrato in base all'analisi farmacogenetica, con rivaroxaban, apixaban e dabigatran ha aumentato la sopravvivenza di 0,003; 1,11; 2,06 e 1,47 mesi, rispettivamente. I benefici in termini di anni di vita attesi aggiustati per la qualità della vita (QaLYs) erano rispettivamente: 0,0031 (95% central range (CR), -0,1649 – 0,1327); 0,0957 (95% CR, -0,0510 – 0,2431); 0,1298 (95% CR, -0,0290 – 0,2638) e 0,1065 (95% CR, -0,0493 – 0,2489). Nel confronto a coppie, in cui il comparatore era rappresentato dal warfarin con approccio clinico standard, warfarin dosato in base allo studio genotipico, rivaroxaban, apixaban e dabigatran sono stati correlati a benefici per la salute nel 57, 83, 90 e 85% delle simulazioni, rispettivamente. Nello stesso tipo di confronto, usando come comparatore il

warfarin dosato a seconda del profilo farmacogenetico, si sono registrati benefici per la salute utilizzando rivaroxaban, apixaban e dabigatran, rispettivamente nel 74, 85 e 78% delle simulazioni. Apixaban e dabigatran sono stati associati a benefici vs rivaroxaban nel 72 e 59% delle simulazioni; un incremento dei benefici per la salute si è registrato, infine, nel 66% delle simulazioni per apixaban vs dabigatran. Nella popolazione modello, prendendo come riferimento la terapia con warfarin basata su un approccio clinico standard, l'incidenza di stroke o embolismo sistemico nel corso della vita era >0,13% per la terapia con warfarin basata sul profilo farmacogenetico, <8,47% con rivaroxaban, <33,3% con apixaban e <18,0% con dabigatran. L'incidenza di sanguinamenti maggiori era <21,3% con apixaban e <10,5% con il warfarin dosato dopo l'analisi farmacogenetica, ma >7,3 e >2,1% con rivaroxaban e dabigatran, rispettivamente. L'incidenza di infarto del miocardio era <10,9% con rivaroxaban e <6,3% con apixaban, ma >22,5% con dabigatran.

Valutazione economica. I costi totali della terapia cronica con dabigatran, apixaban, rivaroxaban, warfarin dosato previa analisi farmacogenetica e warfarin con approccio clinico standard erano pari a, rispettivamente, £8.426, £8.437, £9.112, £5.921 e £5.880. Queste stime comprendono principalmente il costo del farmaco e le spese legate al monitoraggio clinico e laboratoristico del paziente in trattamento, che ammontano a circa il 43,2; 44,6; 39,7; 22,7 e 22,1% del costo totale, rispettivamente. La gestione di stroke o embolie sistemiche rendono conto del 41,1; 36,0; 45,8; 57,2 e 56,6% del costo totale, rispettivamente; la rimanente parte della spesa è da attribuire ai costi legati alla gestione di altri eventi clinici.

Rivaroxaban è risultato correlato ad un costo superiore a fronte di un minore QaLYs rispetto a dabigatran ed apixaban. Dabigatran è risultato più vantaggioso rispetto ad apixaban, il che significa che per le soglie di costo-efficacia, il dabigatran può essere preferito a warfarin (algoritmi clinici e algoritmi farmacogenetici) e apixaban deve essere preferito a dabigatran. Infine, il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER)* per il trattamento con warfarin dosato in base al profilo genotipico vs quello somministrato in base ad un approccio clinico standard era pari a £13.226 per QaLY guadagnato; mentre per apixaban vs warfarin previo studio farmacogenetico era pari a £19.858 per QaLY guadagnato.

L' ICER è più sensibile ai cambiamenti dei tassi di stroke e morte vascolare e della durata dei benefici del trattamento. Nessuno di questi cambiamenti ha, però, alterato in qualche modo le precedenti conclusioni in termini di beneficio per la salute e costo-efficacia. Le analisi di sensibilità probabilistica** suggeriscono che apixaban ha la maggior probabilità di essere costo-efficace con una soglia pari a £13.703 per QALY guadagnato, o superiore. Nel confronto a coppie rappresentate da warfarin dosato in base al genotipo vs apixaban, apixaban è risultato essere con maggior probabilità costo-efficace sopra una soglia pari a £20.500 per QALY guadagnato. L'impiego di warfarin previo studio farmacogenetico ha una maggior probabilità di essere costo-efficace vs warfarin con approccio clinico standard sopra una soglia di £6.700 per QaLY guadagnato. Le analisi degli autori, basate su dati dell'INR ricavati dal CoumaGen-II trial (Circulation 125(16):1997-2005, 2012), hanno suggerito un ICER pari a £10.946 per QaLY guadagnato per la terapia con warfarin guidata dallo studio genotipico vs la terapia standard ed un ICER pari a £21.763 per QALY guadagnato per apixaban vs warfarin dosato in base alle considerazioni farmacogenetiche. L'analisi di scenario*** ha confermato la probabile costo-efficacia di apixaban vs altre opzioni terapeutiche e la costo-efficacia della terapia con warfarin guidata dal genotipo vs warfarin con approccio standard.

Concludendo, gli autori suggeriscono che apixaban sia costo-efficace se confrontato con warfarin (dosato in base a studi farmacogenetici o seguendo un approccio standard), dabigatran e rivaroxaban.

Lo studio è gravato da alcuni limiti: in primo luogo, le osservazioni che derivano dall'applicazione del modello di simulazione PK-PD derivano da dati raccolti in diversi database/sorgenti ed i risultati ottenuti tramite questo modello sono difficili da convalidare esternamente. In secondo luogo, entrambi i modelli utilizzati per la simulazione PK-PD e valutazione economica hanno utilizzato parametri intensivi, aumentando la probabilità che alcuni di essi siano imprecisi. In terzo luogo, ciascuna delle tre fasi analitiche (simulazione PK-PD, metanalisi e valutazione economica) introduce incertezze; queste possono essere

quantificate in ogni singola fase del processo, ma non possono essere sintetizzate in un'unica misura di incertezza per tutta la simulazione.

Parole chiave: warfarin, nuovi anticoagulanti orali, farmacogenetica.

Bibliografia

Pink J, Pirmohamed M, Lane S, Hughes DA. Cost-effectiveness of pharmacogenetic guided warfarin therapy versus alternative anticoagulation in atrial fibrillation. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep 25. doi: 10.1038/clpt.2013.190. [Epub ahead of print].

Note

° E' in pubblicazione un Position Paper sull'argomento, reperibile sul sito web della SIF

* Il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) rappresenta oggi lo strumento maggiormente impiegato nella valutazione economica delle terapie farmacologiche. Fornisce informazioni sul costo di una "unità aggiuntiva di salute" nei vari possibili impieghi di salute.

** I modelli e le simulazioni sono sempre più spesso il cuore della ricerca nei campi dell'economia sanitaria. I modelli di Markov e di Markov/Monte Carlo sono basati su analisi di sensibilità probabilistica. I modelli possono essere sviluppati ad hoc per l'analisi di specifiche problematiche, oppure possono nascere come adattamento alla specifica realtà italiana di modelli farmacoeconomici internazionali.

*** L'analisi di scenario (Scenario Analysis) consente di descrivere l'evoluzione possibile di fenomeni economico-finanziari ipotizzando andamenti alternativi (scenari) di alcune variabili-guida.

Cambiamenti sierotipo-specifici nelle malattie causate da pneumococchi dopo l'approvazione del vaccino pneumococcico coniugato: un'analisi raggruppata di siti di sorveglianza

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Nel 2000, negli USA è stato approvato e inserito nel programma di immunizzazione infantile di routine il vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (PCV7). A seguito di ciò, è stata osservata una significativa diminuzione nell'incidenza di malattie invasive causate da pneumococchi (invasive pneumococcal disease, IPD) non solo tra i bambini, ma anche tra gli adulti, come riflesso della diminuita trasmissione e della protezione di popolazione. Dopo il 2000, il vaccino è stato introdotto anche in molti altri Paesi. In alcuni contesti si è assistito a un aumento sostanziale nella frequenza di IPD da sierotipi non compresi nel vaccino (non-vaccine serotype, NVT), mentre in altri a cambiamenti solo trascurabili. Si presume che l'aumento delle IPD da NVT, osservato in seguito all'impiego di routine del PCV7, sia un effetto della sostituzione dei sierotipi compresi nel vaccino (vaccine serotype, VT) da parte di quelli NVT. A luglio 2010, in seguito alla richiesta del suo Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) sull'immunizzazione, l'OMS ha istituito una consultazione di esperti sul problema della sostituzione dei sierotipi. Una raccomandazione chiave è stata quella di realizzare un'ampia analisi al fine di fornire una stima della dimensione e della variabilità della sostituzione dei sierotipi avvenuta dopo l'introduzione del PCV7.

Questo studio riporta i risultati dell'analisi dei dati ricavati in molti siti di sorveglianza dopo l'introduzione del PCV7.

Attraverso due approcci, sono stati individuati dataset dai sistemi di sorveglianza che riportavano frequenze di IPD. Il primo ha comportato un'ampia e sistematica ricerca in letteratura su dosaggi e programmi di vaccinazione con PCV. Sono stati esaminate pubblicazioni in lingua inglese su immunogenicità ed effetti diretti o indiretti di differenti programmi di vaccinazione con PCV su cariche rinofaringee, IPD e polmoniti tra i bambini; sono stati esaminati 14 database (ad es., African Index Medicus; BioAbst/Reports, Reviews, Meetings; Biological Abstracts; Cochrane Library; EMBASE; Global Health; Index Medicus for Eastern Med. Region; Index Medicus for South-East Asia Region; IndiaMed; Latin America and Caribbean Health Sciences Information; Pan-American Health Organization; Pascal Biomed; PubMed; Western Region Index Medicus) e gli abstract dell'International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease (ISPPD) e dell'Interscience Conference on

Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). La ricerca è stata estesa dal 1994 al 2010. Sono inoltre stati reperiti altri potenziali database richiedendoli a esperti in malattia da pneumococchi, alla sede centrale e agli uffici regionali dell'OMS e revisionando le bibliografie delle pubblicazioni. I criteri d'inclusione dei dati sono stati: dati pubblicati dal 2000 a oggi; copertura vaccinale con PCV7 di almeno il 25%; dati relativi ad almeno 1 anno prima e a 1 anno dopo l'introduzione del vaccino; informazioni sui sierotipi per almeno il 50% di tutti i casi di IPD; disponibilità di dati sulla popolazione; esclusione di dati da studi di tipo caso-controllo, da studi indiretti di coorte o da studi che hanno impiegato metodi di screening. I criteri d'inclusione per l'analisi dei dati sono stati: 70% di copertura della serie primaria di immunizzazione a 12 mesi di età per ogni anno successivo all'introduzione del vaccino; dati risalenti ad almeno 2 anni prima e a 1 anno dopo l'introduzione del vaccino; sierotipizzazione di 50% di tutti i casi di IPD (all'interno di ogni stratum di età); assenza di cambiamenti importanti o di bias nella sorveglianza che avrebbero potuto influenzare le stime delle frequenze sierotipo-specifiche. Le frequenze annuali attese di IPD prima dell'introduzione del PCV7 sono state stimate per estrapolazione utilizzando modelli basati sulla regressione di Poisson o ricavando le frequenze medie pre-PCV7. Per stimare gli eventuali cambiamenti delle frequenze di IPD dopo l'introduzione del PCV7, sono stati calcolati i rapporti di frequenza specifici per sito di sorveglianza, dividendo le frequenze osservate per quelle attese per ogni anno post-PCV7. Sono stati calcolati rapporti di frequenza riassuntivi (RR) usando la random effects metanalysis.

Sono stati identificati in totale 72 dataset potenzialmente eleggibili. Di 32 dataset ricevuti, 21 da 4 aree geografiche (6 Nord America, 11 Europa, 3 Australasia e 1 Sud America) hanno soddisfatto i criteri d'inclusione. Per i bambini, 19 dataset sono stati inclusi nelle analisi per l'IPD e la meningite, sebbene soli 2 siti sono stati inclusi nell'analisi per l'IPD e soli 2 per l'analisi delle meningiti. Per gli adulti, 15 e 11 dataset sono stati inclusi nell'analisi, rispettivamente, per l'IPD e la meningite. Il numero medio annuale di casi di IPD prima dell'introduzione del PCV7 da 11 dataset (6 Europa, 3 Nord America, 1 Africa e 1 Pacifico Occidentale) è risultata compresa tra 8 e 1490. I programmi d'impiego del vaccino hanno compreso due dosi primarie e una booster (9 siti), 3 dosi primarie senza dose booster (1 sito) e 3 dosi primarie e 1 booster (11 siti). Tutti i siti hanno raggiunto 70% di copertura di immunizzazione nel corso del periodo di sorveglianza e il range di copertura di immunizzazione media stimata per tutti gli anni dopo l'introduzione del PCV7 è risultata tra il 55% e il 97%.

Bambini di età <5 anni

Al basale il numero di IPD annuali è risultato compreso tra 2 e 690 e la frequenza mediana 31,4 casi/100000 (range 4,7-280,3). La metanalisi ha dimostrato che già a 1 anno dall'introduzione del vaccino la frequenza complessiva di IPD è diminuita significativamente (RR 0,55; IC 95% 0,46-0,65). Inoltre, la diminuzione è risultata sostenuta fino a 7 anni dall'introduzione (0,49; 0,35-0,68). La frequenza di IPD da VT è diminuita in misura significativa a 1 anno dall'introduzione (0,34; 0,28-0,41) e ha continuato a diminuire nel corso dei 7 anni (0,03; 0,01-0,10). La frequenza di IPD da NCT è aumentata in misura significativa a 2 anni dall'introduzione del vaccino (1,34; 1,02-1,77) ed è risultata ancora aumentata a 7 anni (2,81; 2,12-3,71). In molti siti (in 7 è risultata statisticamente significativa) è stato dimostrato un aumento della IPD da NVT in almeno un anno dall'introduzione del vaccino. Nel periodo precedente l'introduzione del PCV7, la percentuale relativa alle meningiti è risultata tra 3% e 34%. La metanalisi ha dimostrato una significativa e sostenuta diminuzione delle meningiti causate da tutti i sierotipi nei 7 anni successivi all'introduzione del vaccino (0,40; 0,25-0,64).

Adulti

Al basale il numero di IPD annuale è risultato compreso tra 3 e 4929 e la frequenza mediana 14,2 casi/100000 (0,6-101,7). La metanalisi ha dimostrato una diminuzione delle IPD per molti anni di osservazione, tuttavia non statisticamente significative negli anni 1-6 dopo l'introduzione del vaccino. Per i 5 siti per i quali sono risultati disponibili dati a 7 anni dall'introduzione del vaccino, sono state rilevate diminuzioni statisticamente significative nel caso di pazienti di età 18-49 anni (0,52; 0,29-0,91), 50-64 anni (0,84; 0,77-0,93) e 65 anni (0,74; 0,58-0,95). Il numero di IPD da VT è diminuito in misura significativa in tutti i gruppi di età dal secondo anni di introduzione del PCV7. Diversamente dal gruppo dei bambini, la diminuzione della frequenza di IPD da VT si è manifestata con maggiore gradualità. In confronto al basale, tra gli adulti di età 18-49 anni non è stato rilevato un significativo aumento della frequenza di IPD da NVT. Tra quelli di età 50-64 anni e 65 anni è invece stato

osservato un aumento significativo della frequenza di IPD da NVT, rispettivamente dall'anno 2 e 1 dopo l'introduzione del vaccino. Nel periodo precedente l'introduzione del PCV7, la percentuale di meningiti è stata tra 0% e 8%. Per il gruppo 18-49 anni i risultati per le meningiti sono stati comparabili a quelli per tutte le IPD, con una diminuzione statisticamente significativa a 7 anni dall'introduzione del PCV7 (0,61; 0,40-0,95). Per il gruppo 50-64 anni, per molti anni, gli aumenti delle meningiti da NVT sono state tendenzialmente maggiori rispetto alle IPD da NVT. Al contrario, tra le persone di età ≥ 65 anni, in molti anni è stato rilevato un minor aumento delle meningiti da NVT rispetto alle IPD da NVT.

Sierotipi NVT compresi in vaccini coniugati a più alta valenza

L'entità dell'aumento della frequenza delle IPD da sottogruppi NVT compresi nei vaccini coniugati a più alta valenza, ma non in PCV7 (ad es., sierotipo 1, 3, 5, 7F, 19A), è risultata confrontabile a quella rilevata per tutti gli altri NVT non compresi nei vaccini a più alta valenza. Tuttavia, nel caso dei bambini, per molti anni successivi all'introduzione del PCV7, le frequenze delle IPD causate dai 5 NVT compresi nei vaccini a più alta valenza sono risultate maggiori di quelle da NVT non compresi nei vaccini a più alta valenza. Al contrario, tra gli adulti di età 50-64 anni e ≥ 65 anni, per molti anni, le frequenze di IPD da NVT non compresi nei vaccini a più alta valenza sono state maggiori di quelle causate da NVT compresi nei vaccini a più alta valenza.

Dopo l'introduzione del PCV7 si è assistito a una rapida, sostenuta, significativa e coerente diminuzione sia delle IPD complessive sia di quella da VT. Questa evidenza supporta l'impiego del vaccino. L'aumento delle IPD da NVT si è manifestata in diversi siti, ma in misura variabile. Questi risultati potrebbero non rappresentare l'esperienza dei Paesi più poveri o gli effetti successivi all'introduzione di PVC a più alta valenza. Occorre una sorveglianza di alta qualità, population-based sierotipo-specifica delle frequenze di IPD per monitorarne l'impatto.

Parole chiave: vaccini anti-pneumococchi; sierotipi; metanalisi.

Conflitto d'interesse: Diversi autori dichiarano conflitti di interesse, compresi l'aver ricevuto onorari o finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Feikin et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. PLOS Medicine 2013; 10: e1001517.

Effetto dell'esmololo sul controllo della frequenza cardiaca e dell'emodinamica e valutazione degli outcome in pazienti con shock settico: studio clinico randomizzato A cura del Dott. Vincenzo Urso

Lo stato di shock settico si associa ad una elevata attività del sistema nervoso simpatico con aumento dei livelli di catecolamine circolanti, depressione dell'attività miocardica, iporeattività vascolare e disfunzioni autonome. Tipicamente i pazienti in questo stato presentano elevata frequenza cardiaca e ipotensione sistemica che non risponde ad agenti vasoconstrictori quali le catecolamine esogene. Sebbene il trattamento con noradrenalina rappresenti il cardine terapeutico dell'ipotensione correlata allo shock settico, il suo utilizzo determina diversi effetti deleteri che includono: danno miocardico diretto (es. cardiomiopatia da stress o sindrome di Takotsubo, e tachiaritmie), insulino resistenza, trombogenicità, immunosoppressione ed aumentata crescita batterica. Elevati livelli plasmatici di catecolamine, una prolungata terapia con noradrenalina e la tachicardia risultano tutti fattori associati ad outcome sfavorevoli. In modelli animali di sepsi, l'inibizione farmacologica del sistema α -adrenergico determina molteplici benefici in particolare quando effettuata come pre-trattamento. L'utilizzo di α -bloccanti, quindi, potrebbe migliorare la frequenza cardiaca e limitare gli effetti avversi collegati all'iperstimolazione noradrenergica. Il metoprololo, somministrato per via orale in pazienti con shock settico allo scopo di portare la frequenza cardiaca a valori inferiori a 95/min, ha dimostrato un buon profilo di sicurezza. È stato quindi ipotizzato che l'utilizzo di un

-bloccante per via endovenosa, titolato allo scopo di ottenere una adeguata frequenza cardiaca, possa rappresentare un valido approccio terapeutico nei pazienti con shock settico.

Il presente studio si è posto l'obiettivo di valutare se l'utilizzo per via endovenosa di un -bloccante a breve durata d'azione come l'esmololo, possa determinare una riduzione della frequenza cardiaca, rispetto ad un valore soglia predefinito, e gli effetti su emodinamica, funzione d'organo, insorgenza di eventi avversi e mortalità a 28 giorni.

Lo studio di Fase 2, randomizzato in due gruppi di trattamento, in aperto, in singolo centro, è stato condotto presso l'unità intensiva dell' Ospedale Università La Sapienza Policlinico Umberto I di Roma. L'arruolamento è avvenuto tra il novembre 2010 e luglio 2012. I criteri d'inclusione erano: età >18 anni, presenza di shock settico richiedente trattamento con noradrenalina per mantenere una pressione arteriosa media di 65 mm Hg o superiore nonostante l'utilizzo manovre rianimatorie (pressione di occlusione dell'arteria polmonare 12 mm Hg e pressione venosa centrale 8 mm Hg), e frequenza cardiaca di 95/min o maggiore. I criteri di esclusione erano età <18 anni, terapia con -bloccante prima della randomizzazione, marcata disfunzione cardiaca (es, $2,2 \text{ L/min/m}^2$ in presenza di una pressione di occlusione dell'arteria polmonare 18 mm Hg), patologia valvolare cardiaca importante, gravidanza. Tutti i pazienti sono stati anestetizzati con sufentanil e propofol e hanno ricevuto ventilazione meccanica utilizzando una modalità a volume controllato con volume corrente target 6 mL/kg del peso corporeo predetto. Il monitoraggio emodinamico è stato effettuato tramite cateterizzazione dell'arteria polmonare (7.5 F catetere, Edwards Lifesciences) e della arteria radiale. Pressione arteriosa media, venosa centrale, polmonare media e pressione d'occlusione erano misurate al termine dell'espiazione.

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare se il trattamento con esmololo era in grado di ridurre la frequenza cardiaca a valori più bassi della soglia predefinita di 95/min e di mantenere la frequenza cardiaca a valori compresi tra 80/min e 94/min per tutta la durata della permanenza in unità di terapia intensiva. Gli obiettivi secondari includevano la valutazione del ricorso alla noradrenalina in presenza di esmololo, degli indici cardiorespiratori e di ossigenazione, end-point di sicurezza (comprendenti i markers di funzionalità e danno d'organo e il ricorso a terapie di salvataggio con altri farmaci) e la sopravvivenza globale a 28 giorni. Dopo 24 ore di stabilità emodinamica, di saturazione di ossigeno >65% del sangue venoso misto e di pressione arteriosa media 65 mm Hg, i pazienti venivano arruolati se richiedevano ancora noradrenalina e la loro frequenza cardiaca persisteva ad una frequenza di 95/min. L'infusione di esmololo era iniziata al dosaggio di 25 mg/h quindi progressivamente veniva incrementata di 50 mg/h ad intervalli di 20 minuti, o più lentamente a discrezione del medico, per raggiungere il valore soglia predefinito entro 12 ore. La somministrazione di esmololo, allo scopo di mantenere la predefinita frequenza cardiaca, proseguiva fino alla dimissione o decesso del paziente con una dose massima di 2000 mg/h. I pazienti venivano sottoposti a trasfusione quando la concentrazione emoglobinica scendeva sotto i 7 g/dL o se il paziente manifestava segni clinici di insufficiente ossigenazione sistemica. La somministrazione di noradrenalina veniva titolata allo scopo di mantenere una pressione media 65 mm Hg ed inoltre tutti i pazienti ricevevano in infusione continua idrocortisone (300 mg/die). Venivano registrate tutti i marker emodinamici, le variabili laboratoristiche, emogasanalitiche e i ricorsi alla noradrenalina al basale e a 24, 48, 72 e 96 ore dopo la randomizzazione. Si sono registrati inoltre eventi avversi, compresi i decessi per qualsiasi causa, avvenuti durante i 28 giorni successivi alla randomizzazione.

Su 336 pazienti sottoposti a screening, ne sono stati esclusi 182. I 154 pazienti arruolati sono stati randomizzati in rapporto 1:1. I dati dell'end-point primario risultavano completi mentre solo 29 dei 770 set di dati (154 pazienti per 5 momenti dell'analisi) avevano almeno un dato di laboratorio mancante (es. troponina). Per rimediare a questi dati mancanti, il calcolo dell'area sotto la curva (AUC) si è basato sull'assunzione che il valore mancante venisse rappresentato dalla media dei due valori precedenti e successivi. Il dosaggio medio utilizzato di esmololo era di 100 mg/h (range interquartile IQR, 50-300 mg/h). Il target di riferimento per la frequenza cardiaca andava da 80/min a 94/min in tutti i pazienti del gruppo esmololo, che risultava significativamente inferiore ai valori ottenuti nel gruppo di controllo. L' AUC mediana nelle prime 96 ore era -28/min (IQR, da -37 a -21/min) per il gruppo esmololo vs -6/min (da -14 a 0/min) per il gruppo di controllo ($P < 0,001$). La pressione arteriosa media era mantenuta

nonostante una marcata riduzione del ricorso alla noradrenalina nel gruppo esmololo (AUC mediana di $-0,11 \mu\text{g/kg/min}$ (IQR, da $-0,46$ a $0 \mu\text{g/kg/min}$) vs $-0,01 \mu\text{g/kg/min}$ (da $-0,2$ a $0,44 \mu\text{g/kg/min}$) nel gruppo di controllo ($P=0,003$). La gittata cardiaca, le resistenze vascolari sistemiche e l'indice cardiaco erano aumentati nel gruppo esmololo. Sebbene l'ossigenazione sistemica era ridotta nel gruppo esmololo con una AUC mediana di -100 mL/min/m^2 (IQR, da -211 a 38 mL/min/m^2) vs -32 mL/min/m^2 (IQR, da -118 a 21 mL/min/m^2) nel gruppo di controllo ($P<0,001$) e presentava anche un ridotto consumo con AUC mediana di -29 mL/min/m^2 (IQR, da -55 a 0 mL/min/m^2) nel gruppo esmololo vs -4 mL/min/m^2 (IQR, da -29 a 20 mL/min/m^2) nel gruppo di controllo ($P<0,001$), il ricorso al levosimendal come terapia di salvataggio non differiva significativamente tra i due gruppi ($49,4\%$ per gruppo esmololo vs $40,3\%$ controllo; $P=0,39$). La richiesta di liquidi era inferiore nel gruppo esmololo con una AUC mediana di 3975 mL/24 h (IQR, da 3663 a 4200 mL/24 h) vs 4425 mL/24 h (IQR, da 4038 a 4775 mL/24 h) per i controlli ($P<0,001$). Per quanto riguarda i marker dell'equilibrio variabili acido-base e quelli metabolici, l'AUC mediana era più alta per il pH arterioso per il gruppo esmololo: $0,28$ unità (IQR, da $-0,01$ a $0,08$) vs $-0,02$ unità (IQR, da $-0,06$ a $0,06$) per il gruppo di controllo ($P=0,003$) mentre l'AUC mediana per la concentrazione dei lattati arteriosi era inferiore per il gruppo esmololo a $0,1 \text{ mmol/L}$ (IQR, da $-0,6$ a $0,3 \text{ mmol/L}$) rispetto ai controlli $0,1 \text{ mmol/L}$ (IQR, da $-0,3$ a $0,6 \text{ mmol/L}$; $P=0,006$). La funzione renale mostrava valori migliori nel gruppo esmololo: AUC mediana di velocità di filtrazione glomerulare $14 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (IQR, 4 to $37 \text{ mL/min/1,73m}^2$) rispetto ai controlli vs 2 mL/min/1,73m^2 (IQR, -7 to $20 \text{ mL/min/1,73m}^2$; $P<0,001$). I test di funzionalità epatica non differivano tra i due gruppi mentre i markers di danno miocardico erano più bassi nel gruppo esmololo, con una AUC mediana per la troponina T nel gruppo esmololo $-0,01$ (IQR, $-0,05$ a $0,00$) vs $0,00$ (IQR, $-0,01$ a $0,02$) per i controlli ($P=0,002$) e la CK-MB risultava nel gruppo esmololo -1 (IQR, -4 a $0,00$) vs controlli $0,00$ (IQR, -1 a 1) per i controlli ($P=0,02$). Il gruppo esmololo presentava un tasso di mortalità a 28 giorni di $49,4\%$ vs $80,5\%$ nel gruppo di controllo ($P<0,001$). la sopravvivenza globale era maggiore nel gruppo esmololo. La dose utilizzata di esmololo non influenzava la mortalità a 28 giorni (odds ratio [OR], $1,000$; IC 95% CI, $0,999-1,001$).

In questo studio è stato dimostrato che l'utilizzo in aperto di esmololo in pazienti con shock settico determina una riduzione della frequenza cardiaca sino a livelli target, senza causare aumento dell'insorgenza di reazioni avverse rispetto al trattamento standard.

Parole chiave: -bloccante, shock settico, frequenza cardiaca, mortalità, esmololo.

Riferimento bibliografico:

A Morelli et al. Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock. JAMA.2013 ; 310:1683-91.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Confronto tra la terapia antiaggregante duplice e quella triplice dopo impianto di stent ad eluizione di farmaco in base alla lunghezza dello stent (dall'analisi aggregata degli studi DECLARE)

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

Il cilostazolo, inibitore delle fosfodiesterasi III, per la sua attività antiproliferativa è risultato essere efficace nel ridurre la restenosi angiografica dopo impianto di stent metallici o a eluizione di farmaco (DES), quando co-somministrato con i tradizionali antiplastrinici (aspirina e clopidogrel; triplice terapia antiaggregante). Tuttavia, nel mondo della cardiologia c'è qualche esitazione nel prescrivere il cilostazolo dal momento che non esistono ancora indicazioni chiare sull'uso della triplice terapia antiaggregante in seguito ad impianto di DES.

Obiettivo di questo studio è stato quello di definire le indicazioni d'uso di cilostazolo tramite

l'esecuzione di un'analisi aggregata di tre studi clinici randomizzati, il primo condotto su pazienti affetti da diabete mellito (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol treatment reduces Late Restenosis in patients with diabetes mellitus - DECLARE DIABETES), mentre i successivi due studi sono stati eseguiti su soggetti con estesi restringimenti coronarici (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions - DECLARE LONG I e II). In particolare, è stato eseguito un follow-up degli esiti di terapia in questi trial, valutando gli effetti della lunghezza dello stent ed il rischio di restenosi, in base alla terapia impiegata dopo l'impianto di DES: triplice (aspirina, clopidogrel e cilostazolo) e duplice (aspirina e clopidogrel).

In totale, sono stati esaminati 1.399 pazienti (400 soggetti dello studio DECLARE-DIABETES, 500 del DECLARE-LONG I e 499 del DECLARE-LONG II) di età 18 anni con angina pectoris e/o con risultato positivo al test da sforzo in presenza di lesione coronarica nativa. Gli studi DECLARE-DIABETES e DECLARE-LONG I sono stati condotti in 5 centri cardiologici della Corea nel periodo agosto 2004 - marzo 2006, mentre il DECLARE-LONG II è stato eseguito in 10 centri cardiologici coreani fra dicembre 2007 e dicembre 2008. Dopo una prima randomizzazione 1:1 per il DES (stent a eluizione di sirolimus o paclitaxel), i pazienti sono stati assegnati (in rapporto 1:1) alla triplice o alla duplice terapia antiaggregante, sulla base di un disegno fattoriale 2x2 elaborato mediante una sequenza di randomizzazione computerizzata. Nell'analisi della popolazione aggregata (1.399 pazienti in tutto), 1.173 soggetti con disponibilità di angiografia al follow-up sono stati suddivisi in tre categorie, in base alla lunghezza del dispositivo applicato (< 20 mm, da 20 a 40 mm, >40 mm). Come end-point primario è stata valutata la possibile correlazione tra lunghezza dello stent (insieme al diametro luminale minimo, MLD) ed insorgenza di restenosi intrastent (ISR), così da definire un indicatore ottimale per l'aggiunta di cilostazolo alla terapia antiaggregante dopo impianto di DES.

L'analisi dei due gruppi di trattamento non ha rilevato differenze statisticamente significative di ISR tra le tre categorie di stent, ma ha evidenziato che il tasso di ISR è risultato significativamente ridotto nel gruppo in triplice terapia rispetto al gruppo in duplice terapia antiplastrinica nella categoria con stent >40 mm (12,4% vs 22,1%; p=0,008). In particolare, nei pazienti affetti da diabete, il gruppo in triplice terapia ha evidenziato una significativa riduzione del tasso di ISR nella categoria con stent di lunghezza >40 mm (15,4% vs 32,3%; p=0,003). Indipendentemente dal MLD misurato successivamente all'impianto chirurgico, il gruppo in triplice terapia ha mostrato una tendenza ad un ISR inferiore rispetto a quello del gruppo in duplice terapia in tutte le categorie analizzate (p=0,033 per MLD < 2,5 mm, p=0,087 per MLD=2,5-3,0 mm, and p=0,119 MLD>3,0 mm).

In conclusione, l'analisi aggregata dei tre studi clinici randomizzati DECLARE dimostra come la lunghezza dello stent rappresenti un fattore predittivo di restenosi dopo impianto di DES. In particolare, è stata evidenziata una soglia di 40 mm oltre la quale vi è una ridotta propensione allo sviluppo di ISR nel gruppo in triplice terapia. Da un punto di vista pratico, la lunghezza dello stent può costituire l'indicazione d'uso più facilmente adottabile nella pratica clinica per indirizzare verso l'impiego di cilostazolo in aggiunta ad aspirina e clopidogrel dopo impianto di DES.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: cilostazolo, DES, restenosi angiografica.

Riferimento bibliografico

Lee SW, et al. Comparison of Dual Versus Triple Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent According to Stent Length (from the Pooled Analysis of DECLARE Trials). Am J Cardiol 2013;doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.008.

Risultati dello studio BASKET-PROVE: outcome a due anni dopo impianto di stent a rilascio di farmaco vs stent metallici in pazienti con ampio diametro coronarico

A cura Dott. Dario Botti

Gli stent a rilascio di farmaco (Drug Eluting Stent - DES) riducono la necessità di ricorrere ad un'ulteriore rivascolarizzazione e possono migliorare gli outcome di sicurezza rispetto all'impianto con stent non rivestiti (Bare Metal Stent - BMS) in pazienti che necessitano di rivascolarizzazione delle coronarie. I DES hanno dimostrato maggiori benefici in pazienti con coronarie di diametro più piccolo, ma non in pazienti con coronarie di diametro più grande, dove il rischio di ristenosi è minore. Recenti studi osservazionali suggeriscono che i pazienti di sesso femminile, a causa di differenze angiologiche, traerebbero maggiore beneficio da impianti con stent a rilascio di farmaco, dato che hanno un diametro medio delle arterie coronariche minore rispetto a quello dei pazienti di sesso maschile.

Il trial BASKET-PROVE (Basel Stent Kosten Effektivität Trial-Prospective Validation Examination) è un studio prospettico, randomizzato, che indaga i risultati a lungo termine degli impianti con stent a rilascio di farmaco e non rivestiti in pazienti con ampio diametro medio delle arterie coronariche.

È stata studiata l'importanza del calibro dei vasi comparando le differenze sull'esito delle rivascolarizzazioni con DES o BMS in pazienti di sesso maschile e femminile con un diametro ampio delle coronarie, ipotizzando che gli effetti dei DES rispetto ai BMS fossero simili all'interno di tutta la popolazione.

Lo studio ha coinvolto 11 centri di 4 nazioni europee: i pazienti erano randomizzati 1:1:1 a ricevere rispettivamente uno stent di prima generazione a rilascio di everolimus (Cypher Select; Cordis), uno stent metallico di cobalto-cromo (Vision, Abbott Vascular) e uno stent di seconda generazione a rilascio di everolimus (Xience V, Abbott Vascular). In quest'analisi i pazienti che hanno ricevuto DES sono stati raggruppati nel medesimo braccio: quest'operazione è stata supportata dai risultati ottenuti durante lo studio BASKET-PROVE e dal fatto che non esistono prove evidenti sulla non-sovrapponibilità fra le due generazioni di DES.

Criteri di esclusione sono stati shock cardiogeno, ristenosi o trombosi dello stent, interventi chirurgici programmati nei successivi 12 mesi l'impianto, necessità di terapia anticoagulante o aumentato rischio di sanguinamento per altri motivi, riconosciuta intolleranza ad ASA e/o clopidogrel o mancato follow-up. I pazienti con un diametro dei vasi superiore a 4 mm sono stati esclusi dallo studio. Il diametro è stato rilevato attraverso angiografia delle coronarie (CAG) dopo infusione intracoronaria di nitroglicerina. Pazienti con lesioni multiple sono stati trattati con lo stesso tipo di stent.

L'endpoint primario per lo studio era la raccolta di eventi avversi cardiaci multipli (MACE) sotto il punto di vista di sicurezza e di efficacia a due anni dall'intervento. L'acronimo MACE (Major Adverse Cardiac Events) definisce morte cardiaca, infarto del miocardio non fatale (non-fatal MI) e rivascolarizzazione del vaso target (TVR). In secondo luogo è stato analizzato un endpoint di sicurezza combinato fra morte cardiaca e infarto non fatale.

Tutti i pazienti arruolati nello studio (n = 2314) sono stati inclusi nell'analisi, 595 (24%) erano pazienti di sesso femminile ed entrambi i sessi sono stati suddivisi con medesime percentuali fra i gruppi di pazienti che hanno ricevuto impianti con stent rivestiti e non (p = 0.42). La maggior parte dei pazienti assumevano ASA e clopidogrel (95% dei pazienti di sesso maschile e 96% dei pazienti di sesso femminile).

Nel gruppo stent BMS l'endpoint primario di eventi avversi cardiaci maggiori (MACE) a due anni è stato raggiunto per il 15% dei pazienti di sesso femminile e il 10% dei pazienti di sesso maschile (p = 0.10, HR = 1.47 [0.93-2.34]). L'endpoint combinato di morte cardiaca/infarto non fatale è stato registrato allo stesso modo nei pazienti di sesso diverso (5% vs. 5%; p = 0.82; HR = 0.95 [0.43-2.08]). Allo stesso modo non ci sono differenze nei pazienti con impianto di BMS che hanno subito rivascolarizzazione del vaso target - TVR - (11% nel sesso femminile e 8% nel sesso maschile; p = 0.19; HR = 1.52 [0.86-2.70]).

Nei pazienti di sesso femminile, l'impianto di un DES è associato ad un rischio più basso di MACE a due anni rispetto a impianto con BMS con un HR DES-BMS di 0.27 (0.15-0.50). Non c'è differenza significativa per quanto riguarda morte cardiaca/infarto non fatale, anche se l'impianto con DES è associato ad un rischio diminuito di TVR rispetto al gruppo BMS (adjusted HR = 0.17 [0.07-0.38]).

Nei pazienti di sesso maschile gli impianti con DES sono associati con un minor tasso di rischio di MACE rispetto al gruppo BMS (adjusted HR = 0.60 [0.42-0.84]), ad un minor rischio di morte cardiaca/infarto non fatale (adjusted HR = 0.59 [0.35-1.00]), dovuto principalmente ad un tasso più basso di infarto non fatale nel gruppo DES e a un minor rischio di TVR.

Nell'analisi per univariabili e multivariabili dei MACE il fattore sesso suggerisce un maggiore beneficio nell'utilizzo dei DES nei pazienti di sesso femminile rispetto ai pazienti di sesso maschile. Aggiustamenti per multi variabili includevano età, ipertensione, ipercolesterolemia, precedente infarto del miocardio, neoplasie, BPCO, arteriopatie, diametro delle coronarie.

L'analisi per multivariabili ha confermato una riduzione del rischio di MACE associato all'impianto con DES nei primi 6 mesi dall'impianto sia per le donne (adjusted HR = 0.15 [0.06-0.36]) che per gli uomini (adjusted HR = 0.32 [0.17-0.59]), beneficio che permane anche per i successivi 18 mesi nelle donne (adjusted HR = 0.36 [0.15-0.87]), ma si attenua notevolmente per gli uomini (adjusted HR = 0.87[0.49-1.55]).

In quest'analisi sono stati comparati gli effetti di DES vs. BMS in pazienti di sesso diverso con diametro delle coronarie simile. I risultati sono i seguenti: 1) l'impianto con BMS in coronarie di ampio diametro è associato ad un maggior rischio di MACE nei pazienti di entrambi i sessi; 2) il trattamento con DES rispetto a BMS ha ridotto il rischio di MACE più nei pazienti di sesso femminile che negli altri pazienti; 3) sono stati riconosciuti migliori outcome nei pazienti di sesso femminile con stent DES rispetto alle pazienti BMS nonostante medesime condizioni fisiologiche coronariche; 4) la riduzione di eventi MACE con DES è stata più pronunciata in pazienti di sesso femminile e soprattutto nei primi sei mesi, che nei pazienti di sesso maschile.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: stent a rilascio di farmaco (DES), sindrome coronarica, diametro coronarico.

Riferimento bibliografico

Hansen KW, et al, Improved two-year outcomes after drug-eluting versus bare-metal stent implantation in women and men with large coronary arteries: importance of vessel size. Int J Cardiol 2013, 169: 29-34

Incidenza di trombosi in bambini con dispositivi di accesso venoso centrale tunnellizzati rispetto ai cateteri centrali ad inserzione periferica (PICC)

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

L'incidenza di trombosi venosa profonda nei bambini è aumentata significativamente negli ultimi 10 anni, principalmente a causa delle aumentate cure per bambini con malattie gravi e potenzialmente mortali, così come a causa della prolungata sopravvivenza di bambini con patologie croniche. Raffini et al., negli anni 2001-2007, hanno osservato un aumento del 70% nelle diagnosi di DVT dal 34 al 58/10000 dimissioni per anno; Setty et al., invece, hanno riportato un tasso di incidenza di trombosi venosa profonda (DVT) pari a 18 casi su 10000 dimissioni. L'unico progresso tecnologico che ha avuto l'impatto più forte sull'aumento dell'incidenza di DVT è il catetere venoso centrale (CVC). L'utilizzo di questi cateteri ha permesso la somministrazione di farmaci e nutrizione ai pazienti pediatrici che spesso richiedono terapie o nutrizione parenterale per lungo tempo, diventando, così, indispensabili per terapie complesse dirette a bambini che presentano condizioni mediche croniche e gravi. Esistono importanti differenze tra i 2 tipi di cateteri venosi centrali; per prima cosa, i PICC sono posizionati nei vasi di piccolo calibro e si estendono da metà braccio alla vena cava superiore, mentre i cateteri TL sono inseriti in un vaso centrale di grosso calibro come la

giugulare o la succlavia, risultano di dimensioni maggiori e percorre una distanza minore verso la vena cava superiore. I 2 tipi di cateteri differenziano, inoltre, per il tipo di utilizzo che ne viene fatto: i PICC vengono utilizzati per trattamenti di più breve durata (da giorni a settimane), mentre i TL vengono utilizzati per trattamenti da mesi ad anni.

Lo scopo di questo studio di confronto sistematico tra PICC e TL sull'incidenza di DVT sintomatica in bambini di ogni età è stato quello di esaminare il tasso di incidenza di DVT in pazienti con cateteri centrali ad inserzione periferica (PICC) e con cateteri tunnellizzati (TL) in quanto destinati a un utilizzo per periodi più lunghi rispetto ai classici cateteri percutanei utilizzati, molto spesso, in terapia intensiva.

Attraverso il database delle dimissioni, sono stati ricavati i dati relativi a bambini di età inferiore ai 18 anni al momento del posizionamento del CVC, ammessi al Children's Hospital Los Angeles (CHLA) tra il 2005 e il 2012. Sono stati, invece, esclusi dall'analisi i pazienti che presentavano più di un CVC. I dati raccolti includevano data di ricovero e di dimissioni, lunghezza del ricovero, età, sesso, tipo di catetere venoso centrale utilizzato e presenza di malattie sottostanti.

Per ogni paziente, un episodio di trombosi venosa profonda è stato considerato come attribuibile alla presenza del CVC, se insorto durante lo stesso periodo di ricovero nel quale è stata posizionata la linea centrale.

L'incidenza generale di DVT riscontrata in questo studio si attestava su 73 casi/10.000 ricoveri ospedalieri, in accordo con precedenti dati pubblicati (Raffini et al., *Pediatrics*, 2009; 124:1001-8). Inoltre, per valutare l'incidenza di DVT nel tempo, è stato confrontato il tasso di incidenza nel periodo 2005-2008 e 2009-2012, in quanto rappresenta il punto centrale rispetto all'intero periodo e perché si era osservato un aumento nell'incidenza annua da 1,9% a 3,2% tra i due periodi di osservazione ($p=0,0006$), pari ad un aumento del 68% nell'incidenza, in accordo con i dati di Raffini et al. per il periodo 2001-2007. Nel complesso, i dati ottenuti dimostrano che il campione scelto è rappresentativo di una tipica popolazione pediatrica ritrovabile in un ospedale pediatrico americano.

Nell'arco dei 7 anni di studio, il posizionamento di 5963 PICC e di 952 TL sono risultati idonei per l'analisi (158 pazienti che presentavano più CVC sono stati esclusi). È stato anche osservato un incremento, pari al 58,5%, dell'utilizzo di PICC dal primo all'ultimo anno di studio, mentre l'utilizzo di cateteri TL è rimasto stabile.

I soggetti con DVT sono stati confrontati sulla base delle seguenti caratteristiche: età di posizionamento del CVC, durata del ricovero, presenza di condizioni croniche complesse (CCC) e sesso. I pazienti con DVT erano più grandi (9 anni rispetto a 7, $p < 0,02$), con una maggiore durata del ricovero (39 giorni rispetto 28 giorni, $p < 0,0001$) e casi di trombosi si verificavano, con maggiore probabilità, durante gli ultimi anni di studio (1,1-2,8% negli anni 2005-2008 e 2,3-4,3% negli anni 2009-2012, $p < 0,02$). Non sono state osservate differenze per quanto riguarda il sesso o il numero o il tipo di CCC tra i pazienti con DVT.

Questi risultati sono in accordo con dati precedenti che dimostrano un'aumentata incidenza di DVT con l'aumentare dell'età, nonché un aumento del periodo di ricovero nei pazienti che sviluppano DVT.

Per lo studio sono stati identificati 6915 pazienti idonei che presentavano un totale di 181 DVT pari a un tasso generale di incidenza di 2,6%.

L'odds ratio di sviluppo di DVT in presenza di PICC rispetto ai dispositivi TL (usati come riferimento), è risultato pari 0,83 ($p=0,38$); non sono state osservate differenze nel tasso di incidenza di DVT tra i 2 modelli di cateteri venosi dovute al sesso, età, ano e durata del ricovero. È stato, inoltre, osservato che la presenza di 0,1 o multiple CCC non variava la possibilità di sviluppare DVT in entrambe i gruppi. Si è, comunque, riscontrata una differenza nei pazienti con disturbi metabolici che mostravano un tasso più alto di DVT in associazione con cateteri TL ($p=0,024$) e una tendenza verso un aumento di incidenza in pazienti con PICC e tumore ($p=0,0843$).

Gli autori sottolineano che, seppur lo studio, sia stato condotto in un solo istituto, la popolazione di pazienti presa in esame è rappresentativa dei bambini trattati negli ospedali pediatrici specialistici, in quanto rispecchia i risultati ottenuti in studi precedenti.

In questo studio, è stato quindi osservato un aumentato utilizzo di PICC nel periodo 2005-2012 con un incremento del 58% nell'uso di questo tipo di dispositivo durante la durata dello studio, mentre l'utilizzo di TL è rimasto costante; questo aumento è dovuto, probabilmente, al loro basso costo, facilità di posizionamento e un minor rischio percepito di complicazioni tipo DVT.

Il risultato principale di questo studio è la dimostrazione che l'incidenza di DVT in pazienti con PICC e TL è simile, attestandosi su 2,5% e 3% rispettivamente (odds ratio= 0,83). Entrambi i gruppi sono risultati simili per età, sesso e durata del ricovero suggerendo che i risultati ottenuti non sono turbati da caratteristiche demografiche o dalla gravità della malattia.

Un'ulteriore analisi non ha dimostrato alcuna differenza significativa nell'incidenza di DVT tra i due tipi di CVC, senza tenere conto dei pazienti con condizioni sottostanti o CCC.

Una più alta incidenza si è osservata, invece, in pazienti affetti da tumore che presentavano PICC e un più alto tasso di DVT in pazienti con disordini metabolici e TL; una possibile spiegazione risiede nell'aumentato utilizzo di PICC in pazienti affetti da leucemia, noti essere maggiormente soggetti al rischio di DVT a causa delle loro condizioni e trattamento che spostano i dati verso un aumento di DVT in pazienti con PICC rispetto ad altri tipi di neoplasie come i tumori solidi.

Per i pazienti con disordini metabolici, l'aumentato tasso di DVT in presenza di TL potrebbe essere attribuibile alla probabilità che la maggior parte di questi soggetti sia sottoposta a nutrizione parenterale cronica (TPN) che è un fattore noto in grado di aumentare il rischio di DVT; i pazienti con disordini metabolici e PICC, invece, erano meno probabilmente sottoposti a TPN.

Gli autori sottolineano anche alcune limitazioni dello studio; per prima cosa, lo studio si basa su un database anonimo di dimissioni ospedaliere in cui il tipo di accesso venoso utilizzato, i casi di DVT così come altre eventuali diagnosi vengono indicati attraverso la classificazione ICD9 che, però, può risultare inaccurata. Nel database, inoltre, era possibile ritrovare la lista delle 20 diagnosi principali per ogni paziente: è possibile, quindi, che una diagnosi di DVT non sia stata inclusa se un bambino presentava più di 20 diagnosi al momento del ricovero, sottostimando così l'incidenza generale di DVT. Una ulteriore limitazione segnalata è che gli autori non erano a conoscenza della data di posizionamento e rimozione del CVC, nonché della data precisa della diagnosi di DVT; in questo modo è possibile che alcuni casi di DVT risalgano a prima del posizionamento del catetere. Per mitigare l'effetto di questa possibilità sullo studio, sono stati inclusi soltanto i pazienti che durante il loro ricovero hanno subito il posizionamento del CVC e l'insorgenza di DVT.

Visto che la maggior parte dei casi di DVT nei bambini è causato dalla presenza di CVC, si è presupposto che tutti i casi di DVT fossero causati dall'uso di CVC; questo, però, porta a un ulteriore problema ovvero la possibilità che una tromboembolia venosa correlata all'uso di catetere potrebbe insorgere in un ricovero successivo a quello in cui è stato inserito il catetere venoso. Questo aspetto è stato, in parte, mitigato dal fatto che dei 6915 pazienti, per 4673 (67%) il ricovero è durato più di 11 giorni e che solo 131 ricoveri (1,9%) sono durati meno di 2 giorni. L'esclusione di pazienti con più di un catetere potrebbe causare un ulteriore problema per lo studio, soprattutto perché il secondo catetere potrebbe rivelarsi necessario in seguito a un episodio di tromboembolia venosa; i pazienti esclusi per questa ragione sono stati 158 su un totale di 7073 (2,2%). Gli autori ritengono che questo non abbia avuto alcuna influenza sull'esito dello studio. Non bisogna dimenticare che i dati a disposizione non includevano una descrizione precisa del sottotipo di PICC o TL ed è possibile che alcuni tipi dei 2 dispositivi siano più o meno trombogenici. Infine, non erano disponibili informazioni circa la tecnica di inserzione del PICC, se posizionato da infermieri specializzati, radiologi interventisti o altro personale, in quanto questo aspetto potrebbe influenzare il tasso di DVT; i cateteri TL sono tutti posizionati da chirurghi pediatrici, perciò è probabile che ci sia meno variabilità nella tecnica utilizzata.

Il punto di forza dello studio è, invece, il grande numero di CVC analizzati in un periodo relativamente lungo e recente e che la popolazione presa in esame è simile a quella degli studi precedenti.

L'incidenza simile di DVT che si riscontra tra l'uso di PICC e TL dovrebbe aiutare a dissipare la credenza che i PICC riducono il rischio di tromboembolia venosa profonda e che, invece, questo tipo di catetere comporta un rischio significativo di DVT nei bambini.

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

Parole chiave: cateteri venosi centrali, trombosi, bambini

Riferimento bibliografico:

Kanin M, Young G, Incidence of thrombosis in children with tunneled central venous access devices versus peripherally inserted central catheters (PICCs). Thromb Res 2013; 132: 527-30.

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 Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Martina Fragni (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) 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.

DISCLAMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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